

# VNIVERSITAT E VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORADO 3042 MEDICINA

## TESIS DOCTORAL VALENCIA 2017

CO-LOCALIZACIÓN DE NEUROIMÁGENES  
DEL ELECTRO-RETINOGRAMA MULTIFOCAL Y TOMOGRAFIA  
DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS.

**PAULA SÁNCHEZ MONZÓ**

Facultativo especialista en Neurofisiología Clínica

**Dirigida por:**

*Prof. María D. Pinazo Duran.*

**Codirectores:**

*Dr. Roberto Gallego Pinazo*

*Prof. Francisco J. Muñoz Negrete*





VNIVERSITAT E VALÈNCIA

**PROGRAMA DE DOCTORADO 3042 MEDICINA**



**VNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA**

**CO-LOCALIZACIÓN DE NEUROIMÁGENES**

**DEL ELECTRO-RETINOGRAMA MULTIFOCAL Y TOMOGRAFÍA  
DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS.**

**TESIS DOCTORAL**

**PAULA SÁNCHEZ MONZÓ**

**VALENCIA 2017**





**PROGRAMA DE DOCTORADO 3042 MEDICINA**



**VNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA**

**CO-LOCALIZACIÓN DE NEUROIMÁGENES  
DEL ELECTRO-RETINOGRAMA MULTIFOCAL Y TOMOGRAFÍA  
DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS.**

**TESIS DOCTORAL**

**PAULA SÁNCHEZ MONZÓ**  
**Licenciada en Medicina y Cirugía**  
**Especialista en Neurofisiología Clínica**

**VALENCIA 2017**

**Dirigida por:**

*Prof. María D. Pinazo Durán.*

**Codirectores:**

*Dr. Roberto Gallego Pinazo*

*Prof. Francisco J. Muñoz Negrete*





Dña. M<sup>a</sup> Dolores Pinazo-Durán, Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología. Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia. Directora de la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolfá” de Valencia.

Certifica

Que el trabajo de investigación titulado **“CO-LOCALIZACIÓN DE NEUROIMÁGENES DEL ELECTRO-RETINOGRAMA MULTIFOCAL Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS”** que presenta Dña. PAULA SÁNCHEZ MONZÓ, licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Neurofisiología Clínica, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado por el doctorando bajo mi dirección, por lo que considero que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 16 de Enero 2017.





Don Roberto Gallego Pinazo, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología. Médico adjunto y coordinador de la Unidad de Mácula del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Investigador principal en Valencia del grupo Oftared del Instituto de Salud Carlos III.

Certifica

Que el trabajo de investigación titulado **“CO-LOCALIZACIÓN DE NEUROIMÁGENES DEL ELECTRO-RETINOGRAMA MULTIFOCAL Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS”** presentado por Dña. PAULA SÁNCHEZ MONZÓ, licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Neurofisiología Clínica, para optar al GRADO DE DOCTOR, ha sido realizado bajo mi co-dirección, reuniendo las condiciones necesarias para su defensa.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 16 de Enero 2017.





Don Francisco Muñoz Negrete, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Oftalmología. Profesor titular de Oftalmología de la Universidad de Alcalá. Jefe de servicio de Oftalmología y sección de Glaucoma del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Investigador principal de OFTARED Madrid.

Certifica

Que el trabajo de investigación titulado **“CO-LOCALIZACIÓN DE NEUROIMÁGENES DEL ELECTRO-RETINOGRAMA MULTIFOCAL Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS”** que presenta Dña. PAULA SÁNCHEZ MONZÓ, licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Neurofisiología Clínica, para optar al GRADO DE DOCTOR, fue realizado bajo mi supervisión y considero que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente documento en Valencia, a 16 de Enero 2017.



***A mis padres  
y por supuesto, a mi hermano.***



# AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a la Dra. María Dolores Pinazo Durán, mi amiga y directora en la realización de este proyecto. Su esfuerzo y dedicación incondicional ha sido mi motivación y mi apoyo en todo momento en este largo camino. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi admiración hacia ella. Gracias por creer en mí y ayudarme en una formación como investigadora.

Al Dr. Roberto Gallego. Gracias por el interés mostrado en mi progresión durante el proyecto y por tus opiniones.

Al Dr. Francisco Muñoz Negrete, le doy las gracias porque desde que entré en este pequeño mundo de la investigación, me ha acogido como una más.

A mis compañeros de la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolia”, y en especial a Óscar, Silvia, Vicente y Carmina. Por apoyarme, y sobre todo por ayudarme en la recta final de este trabajo.

A la Dra. Concha Vilela, por tu ayuda de manera desinteresada.

A la Dra. Mercedes Zabaleta, por tu interés e inclinación mostrada en mi proyecto de la tesis.

Al Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que durante los cuatro años de formación de mi especialidad, me aportaron lo mejor de cada uno y me han enseñado una profesión.

A los residentes y docentes con los que coincidí en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Con muchos de ellos he forjado una entrañable amistad.

A mis compañeros y compañeras de la carrera de Medicina, promoción 2003-2009, (ellos saben quienes son y no necesito nombrarlos), ya que su compañerismo, amistad y apoyo moral durante estos años, han sido esenciales para continuar y finalizar la carrera. Fueron años de esfuerzo y de trabajo intenso, que logramos juntos y me siento afortunada de haberlos compartido con vosotros.

A mis amigas del colegio, porque a pesar de los años, sigo teniendo un buen apoyo y una buena amistad con ellas. Sois unas personas increíbles.

A Adrià, porque con tu cariño y tus sonrisas continuas me has hecho ver la vida de manera diferente.

A mi hermano, Carlos, a quien admiro tanto. Gracias por tus consejos, por estar siempre a mi lado en las buenas y en las malas, dándome ánimos de fuerza y valor para seguir adelante en los momentos más difíciles. Gracias por ser mi amigo.

Y de forma muy especial quiero dar las gracias a mis padres, Dr. Carlos Sánchez Marchori y Dra. M<sup>a</sup> Luz Monzó Rausell, por la paciencia infinita que me han regalado y por todo el apoyo, en la parte moral y económica, que me han dado estos años. Gracias a ellos soy lo que soy. Ya desde el colegio, los 6 años de estudio de medicina, preparación para el examen MIR, 4 años de especialización en Neurofisiología Clínica y durante la realización de este proyecto, fueron imprescindibles para poder llegar hasta aquí y ser quien soy. No hay suficientes palabras para agradecerlos todo lo que hacéis por mí.



## RESÚMEN

**PROPÓSITO.-** Las enfermedades de la retina constituyen una de las causas más importantes de pérdida de la visión y de la calidad de vida relacionada con la visión, en todo el mundo. Tanto la tomografía de coherencia óptica (OCT) como el electrorretinograma multifocal (ERGmf) son muy útiles para detectar las distrofias retinianas en estadios precoces cuando los cambios funduscópicos son sutiles y no se puede alcanzar un diagnóstico. Nos planteamos este proyecto de Tesis Doctoral para realizar un análisis multimodal de las imágenes y los datos obtenidos del examen mediante OCT y ERGmf con la exploración del fondo de ojo y la agudeza visual con el fin de optimizar el diagnóstico de las distrofias retinianas.

**MATERIAL Y MÉTODOS.-** Estudio transversal, observacional de 55 pacientes de ambos sexos y edades comprendidas entre los 17 y 70 años de edad, que cumplieran los criterios específicos de inclusión/exclusión y estaban en condiciones de colaborar en el estudio. Una vez firmado el consentimiento informado, se realizó anamnesis detallada, examen oftalmológico (agudeza visual con mejor corrección –AVMC-, fondo de ojo, exploración biomicroscópica del segmento anterior y posterior del globo ocular y examen SD-OCT (Cirrus® y Spectralis® y ERGmf)). El estudio estadístico general se realizó mediante el programa SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk: IBM Corp). Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con valor de  $p < 0,05$ .

**RESULTADOS.-** La edad media de los participantes fue de  $46,54 \pm 13,71$  años. Los participantes se distribuyeron en los 4 grupos diagnósticos: retinitis pigmentosa (RP), distrofia macular (DM), enfermedad de Stargardt (ES) y distrofia corioidea areolar central (DCAC). Además se distribuyeron en dos subgrupos de edad (17-39 años y 40 a 70 años). Predominó el género femenino en ambos subgrupos. Entre los jóvenes había el doble de mujeres afectadas de RP que de hombres y en el grupo de participantes mayores los porcentajes de mujeres fueron de 59% y de hombres del 41%. Una vez realizado el examen SD-OCT y ERGmf y los diversos análisis de imágenes multimodales encontramos que la alteración anatómica de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (SIF/SEF) correlaciona indirectamente con la AVMC y con la caída de la amplitud en las respuestas electrofisiológicas ( $p < 0,05$ ). También el espesor central de la retina (EMC) y volumen macular (VM) correlacionaron directamente con la amplitud de la respuesta en ERGmf y la AVMC ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES.-** Nuestros resultados sugieren que el estadio de afectación de los SIF/SEF, el EMC y la amplitud de respuesta ERGmf son datos fundamentales para el diagnóstico precoz de las distrofias retinianas .

## ABSTRACT

**PURPOSE.-** Retinal diseases are major important cause of vision loss and quality of life-related to visual impairment worldwide. Both optical coherence tomography (OCT) and multifocal electroretinography (ERGmf) are very useful for detecting retinal dystrophies in early stages when the fundus changes are subtle and an accurate diagnosis cannot be reached. We raised this thesis project for performing a multimodal analysis of the images and data obtained by OCT examination and exploration ERGmf, the fundus characteristics and the visual acuity, in order to optimize the diagnosis of retinal dystrophies to better managing the affected patients.

**MATERIAL AND METHODS-** This is a transversal, observational study of 55 patients of both sexes, aged 17 to 70 years who met specific inclusion/exclusion criteria, and were able to collaborate in the study. At the signed informed consent a detailed interview was performed, as well as the ophthalmological examination (visual acuity with best correction -AVMC-, fundus examination, slit-lamp examination of the anterior and posterior segment of the eyeball and SD-OCT Cirrus® and Spectralis® examination as well as the ERGmf were performed). Overall statistical analysis was performed using SPSS 20.0 program (SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk: IBM Corp) program. Differences were taken at  $p < 0,05$ .

**RESULTS.-** Mean age of participants was  $46.54 \pm 13.71$  years. Participants were divided into 4 diagnostic groups: retinitis pigmentosa (RP), macular dystrophy (DM), Stargardt's disease (ES) and central areolar choroidal

dystrophy (DCAC). In addition subgroups were done by distributing patients into two age frames (17-39 years and 40-70 years). Female gender predominated in both subgroups. Among young people there were twice as many women affected as men, and the group of older women participants percentages were 59% and men 41%. The SD-OCT and ERGmf examination and other analyzes of multi-modal images found that the anatomical alteration of the inner and outer segments of the photoreceptors (SIF/SEF) correlates indirectly with BCVA and the fall of the amplitude in the electrophysiological responses ( $p < 0.05$ ). Also the central retinal thickness (EMC) and macular volume (VM) directly correlated with the amplitude of the response ERGmf and AVMC ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS.-** Our results suggest that the stage of involvement of SIF/SEF, the EMC and the ERGmf amplitude data are critical for early diagnosis of retinal dystrophies.

# ÍNDICE GENERAL

<b>RESUMEN .....</b>	<b>15</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1.ANATOMIA DE LA RETINA.....</b>	<b>25</b>
Retina neurosensorial .....	29
Epitelio Pigmentario De La Retina .....	34
Membrana de Bruch .....	36
<b>1.2. DISTROFIAS RETINIANAS .....</b>	<b>37</b>
<b>1.2.1. DISTROFIA DE LOS FOTORRECEPTORES DIFUSAS .....</b>	<b>40</b>
Retinitis pigmentaria (RP) .....	40
Amaurosis Congénita de Leber (ACL) .....	42
Distrofia de Conos.....	43
Distrofia de Conos y Bastones.....	44
<b>1.2.2 DISTROFIAS MACULARES .....</b>	<b>45</b>
Fundus Flavimaculatus o Enfermedad Stargardt.....	46
Degeneraciones Viteliformes .....	48
Enfermedad De Best o Enfermedad Viteliforme De Best.....	48
Lesiones Viteliformes de inicio en edad adulta .....	50
Drusas Familiares .....	51
Distrofias Maculares en Patrón.....	52
Distrofia Coroidea Areolar Central.....	54

<b>1.3. TÉCNICAS EXPLORATORIAS PARA LAS ENFERMEDADES</b>	
<b>RETINIANAS</b>	56
<b>1.3.1. ELECTORRETINOGRAMA (ERG)</b>	56
ERG Gandfeld (ERG-G)	57
ERG Patrón o Pattern (ERG-P)	67
ERG Multifocal (ERGmf)	71
<b>1.3.2. AUTOFLUORESCENCIA DE FONDO DE OJO (AFI)</b>	91
<b>1.3.3. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)</b>	94
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	103
<b>3. HIPÓTESIS</b>	107
<b>4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	111
4.1 Objetivo Principal	113
4.2 Objetivos Secundarios	113
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	115
5.1. Diseño del estudio	117
5.2. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio:	118
5.3. Anamnesis	119
5.4. Exploración oftalmológica	120
5.4.1 Determinación de AVMC OD y AVMC OI	121
5.4.2 Exploración biomicroscópica del segmento anterior y posterior del globo ocular	122
5.4.3 Exploración del fondo de ojo	123
5.4.4 Exámen de la sección transversal de la retina	123
5.5. Exploración neurofisiológica	130

5.5.1 Exámen de los pacientes mediante ERGmf .....	130
5.5.2 Los equipos diagnósticos para el exámen ERGmf .....	134
5.5.3 Análisis de la respuesta obtenida mediante exámen ERGmf .....	134
5.6. Registro de los datos obtenidos de los pacientes del estudio .....	137
5.7. Integración datos morfológicos y funcionales. Análisis multimodal ..	139
5.8. Análisis estadístico de los resultados .....	141
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>143</b>
6.1 Datos sociodemográficos .....	146
6.2 Datos oftalmológicos .....	149
6.2.1 Exploración de agudeza visual .....	150
6.2.2 Exploración del fondo ocular .....	152
6.3 Resultados obtenidos de la exploración mediante SD-OCT. ....	160
6.4 Datos obtenidos de la exploración mediante ERGmf .....	165
6.5 Integración de los resultados del examen OCT y ERGmf. Análisis multimodal .....	172
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>209</b>
7.1 Consideraciones sobre el diseño del estudio .....	214
7.2 Exploración morfológica. El examen OCT en las Distrofias retinianas..	222
7.3 Exploración neurofisiológica mediante ERGmf de los pacientes con Distrofias retinianas .....	228
7.4 Correlación de imágenes multimodales obtenidas de los pacientes con Distrofias retinianas .....	233
7.5 Lo que nos depara en el futuro en imágenes ópticas y su aplicación para la obtención multimodal de imágenes retinianas .....	236
7.6 Comentarios .....	240

<b>8. CONCLUSIONES</b>	243
<b>ANEXO</b>	247
ANEXO 1	251
ANEXO 2	253
ANEXO 3	257
ANEXO 4	263
ANEXO 5	271
 <b>LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS MÁS UTILIZADOS</b>	 273
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	279



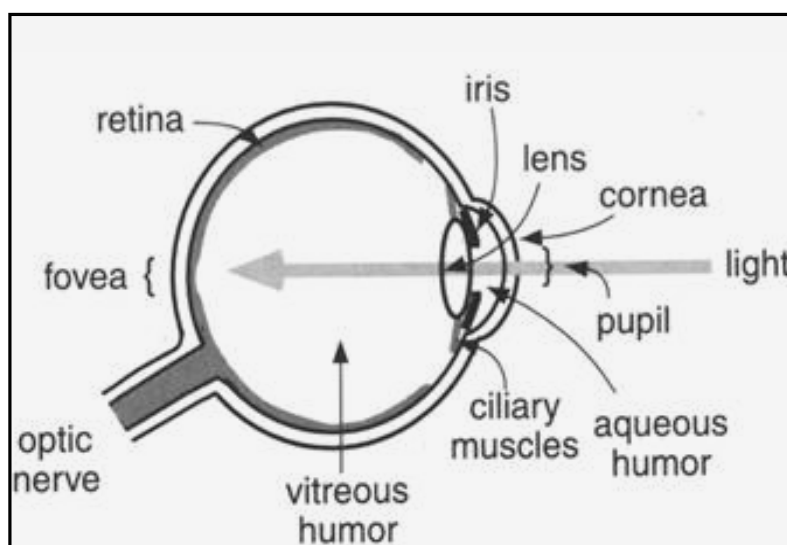
# **1. INTRODUCCIÓN**



# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. ANATOMÍA DE LA RETINA**

El sistema sensorial, como parte del sistema nervioso central (SNC) se encarga del procesamiento de la información de nuestros sentidos, siendo los principales la visión y la audición. La retina, órgano neurosensorial por excelencia, es una delicada estructura membranosa que recubre la cara posterior del ojo, adherida firmemente a la cabeza del nervio óptico por detrás y a la ora serrata por delante (relación topográfica con el cuerpo ciliar y cara interna del iris). En la retina se inicia el proceso de la visión, se recogen, elaboran (convirtiendo el estímulo luminoso a través de reacciones químicas en un impulso nervioso) y transmiten las sensaciones visuales que partiendo del nervio óptico recorren la vía óptica a lo largo del cerebro. La superficie interna de la retina limita con el vítreo y la externa con la coroides (membrana muy vascularizada) que limita a su vez con la esclerótica. La membrana de Bruch, separa estas dos estructuras, retina y coroides (1).



**Figura 1. Anatomía del ojo humano.**  
(Extraído de: *Medical Physiology, Boron y Boulpaep, Revised Ed, 2009*).

La retina está constituida por una porción neurosensorial, estratificada en distintas capas y por el epitelio pigmentario retiniano (1, 2). Y de acuerdo a las importantes descripciones de los histólogos clásicos como Ramón y Cajal (*Para una revisión consultar: Ramón y Cajal S. Estructura de la retina de las aves. Revista trimestral de Histología normal y patológica, 1888*) podemos considerar fundamentalmente 3 fenotipos celulares retinianos, tal como aparecen en la figura 2:

**1) Células Pigmentadas (EPR).** Realizan el metabolismo de los

Fotorreceptores

**2) Neuronas:**

-*Células fotorreceptoras (FR).* Conos y bastones que, transforman los impulsos luminosos en señales eléctricas

-*Células bipolares (CB),* conectan las FR con las ganglionares

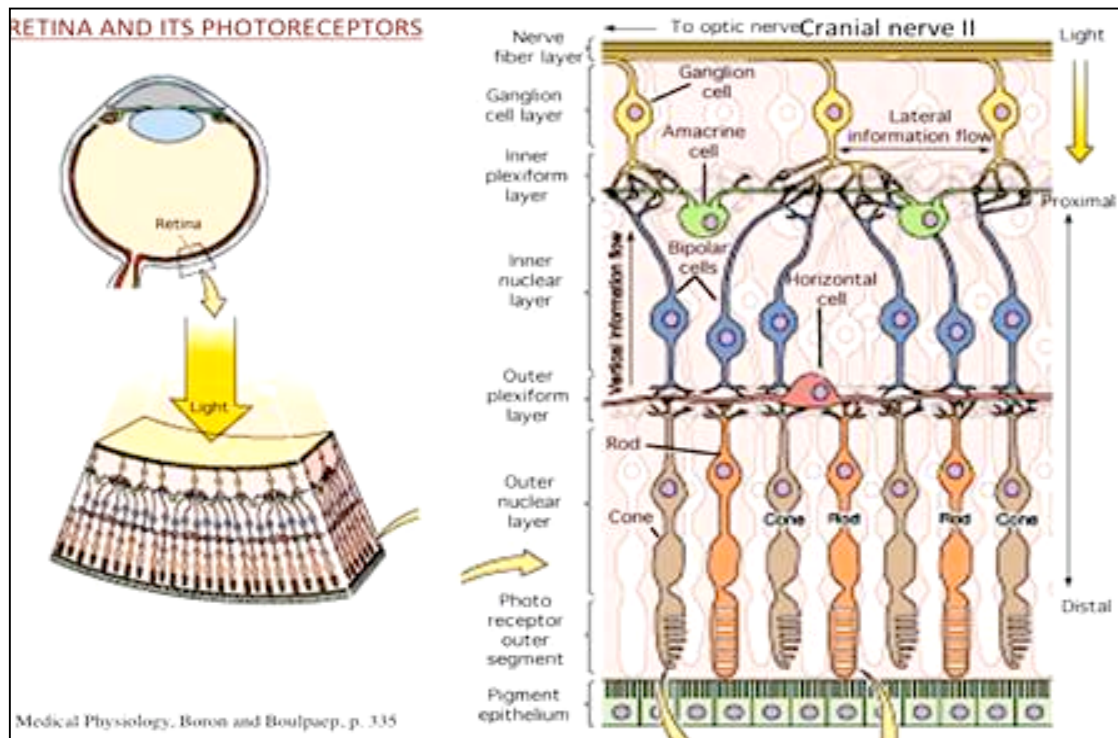
-*Células amacrinas (CA) y horizontales (CH).* Interneuronas.

-*Células ganglionares (CGR),* que recogen el potencial nervioso y lo transmiten hacia el nervio óptico

**3) Células de sostén:**

-*Astrocitos,* con funciones nutricias, de sostén y defensa.

-*Células de Müller,* que forman la membrana limitante interna (MLI) y se elongan hasta la membrana limitante externa (MLE).

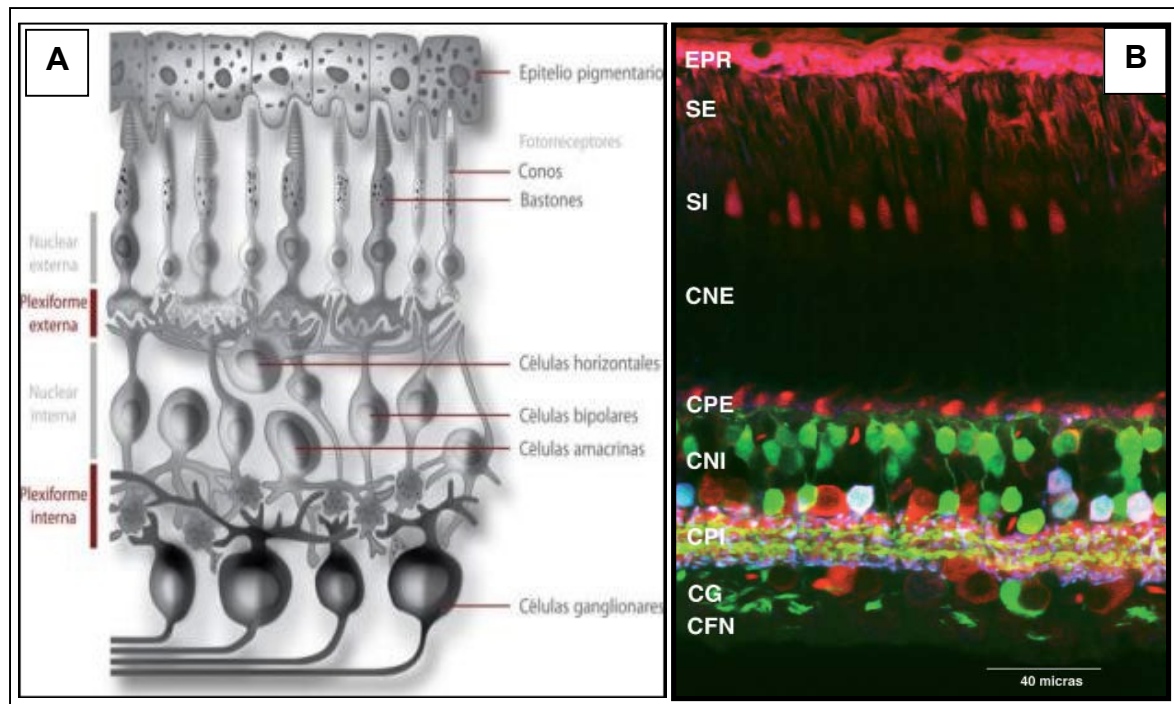


**Figura 2. Anatomía de la retina. Organización de sus capas.**  
(Extraído de: *Medical Physiology, Boron y Boulpaep, Revised Ed, 2009*).

Si consideramos un corte histológico, que abarque la retina desde el interior (en contacto con la superficie vítrea) hasta la región más exterior en contacto con la coroides (2, 3), encontraremos las distintas capas como se aprecia en las figuras 2 y 3:

- Membrana limitante interna (MLI) (separa la retina del vítreo).
- Capa de fibras nerviosas (CFN) (axones de las ganglionares).
- Capa de células ganglionares (CGR).
- Membrana plexiforme interna (MPI), conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
- Capa nuclear interna (CNI) formada por los núcleos celulares bipolares y de las células horizontales y amacrinas.

- Membrana plexiforme externa (MPE) de conexión sináptica entre células fotorreceptoras, bipolares y horizontales.
- Capa nuclear externa (CNE) núcleos de las FR.
- Membrana limitante externa (MLE), formada por uniones intercelulares entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
- Capa de segmentos internos y externos de los FR (SIF, SEF) los bastones y conos.
- Epitelio pigmentario (EPR), formado por células que no son neuronas, con abundantes gránulos de pigmento.



**Figura 3. Capas de la retina. A) Esquema de la sección transversal de retina. B) Inmunomicrografía retiniana en la que se aprecian las capas retinianas expresando los marcadores histológicos correspondientes: EPR, SEF/SIF CNE, MPE, CNI, MPI, CGR, y la CFN. Extraído de: Lledó Riquelme, Campos Molla, y Cuenca. La transducción visual. Annals d'Oftalmologia 2010.**

Los FR están íntimamente relacionados con el EPR. Las microvellosidades apicales del EPR, incrementan el área de superficie a través de la cual se pueden transportar los metabolitos.

La luz que incide en el globo ocular (ver la figura 1) pasa a través de las CGR y atraviesa todas las capas de la retina hasta llegar a los SEF. La señal luminosa captada por los FR, donde es procesada y transmitida a las células bipolares, siendo modulada por las células horizontales en la MPE. Las células bipolares, emiten un axón que hace sinapsis en la MPI. En esta capa, la información de las células bipolares es procesada en complejos circuitos por las células amacrinas y las CGR cuyos axones discurren por la CFN retiniana y abandonan el globo ocular constituyendo el nervio óptico (II par craneal) a través del cual se transmite la información visual a lo largo de la vía óptica cerebral (1-4).

Describimos a continuación en detalle la estratificación retiniana que guarda en el adulto la siguiente forma: la retina neurosensorial y el EPR.

## **LA RETINA NEUROSENSORIAL**

La retina neurosensorial está constituida por todas las capas que forman la retina excepto la más exterior, el EPR, y se pueden identificar distintas zonas:

**Área Central, o polo posterior de la retina.-** Se denomina MÁCULA LÚTEA o mancha amarilla, que contiene pigmento xantófilo (amarillo), formado por un acúmulo de carotenoides oxigenados con propiedades antioxidantes y que también actúan filtrando las longitudes de onda más azules de la luz, posiblemente previniendo la lesión fótica. Mide 5 o 6 mm de diámetro.

Histológicamente está formada por dos o más capas de células ganglionares (5). La porción central de la mácula, de unos 1,5 cm de diámetro es la FÓVEA, especializada para la agudeza visual y la visión del color. La luz que incide sobre la retina debe atravesar las distintas capas para llegar a los FR. En la fovea es donde existe mayor densidad de conos, predominantemente sensibles al rojo y verde. La fovea central no contiene bastones. El número de conos va disminuyendo al alejarse del centro y en la periferia ya casi no tiene conos (6). Dentro de la fovea hay una zona desprovista de vasos, la zona avascular foveal (ZAF). El centro geométrico de la ZAF se considera el centro de la mácula y el centro de fijación de ésta. Es una marca anatómica importante en la angiografía con fluoresceína (7). En el centro de la fovea hay una fosita central conocida como FOVEOLA, de 0,35 mm de diámetro, en cuyo interior hay una pequeña depresión, llamada UMBO. Alrededor de la fovea hay un anillo de 0,5 mm de diámetro denominado ZONA PARAFOVEAL. Y alrededor de esta otro anillo de 1,5 mm o ZONA PERIFOVEAL. En la fovea los conos son delgados y dispuestos densamente. La zona parafoveal es la más gruesa de la retina (5, 6).

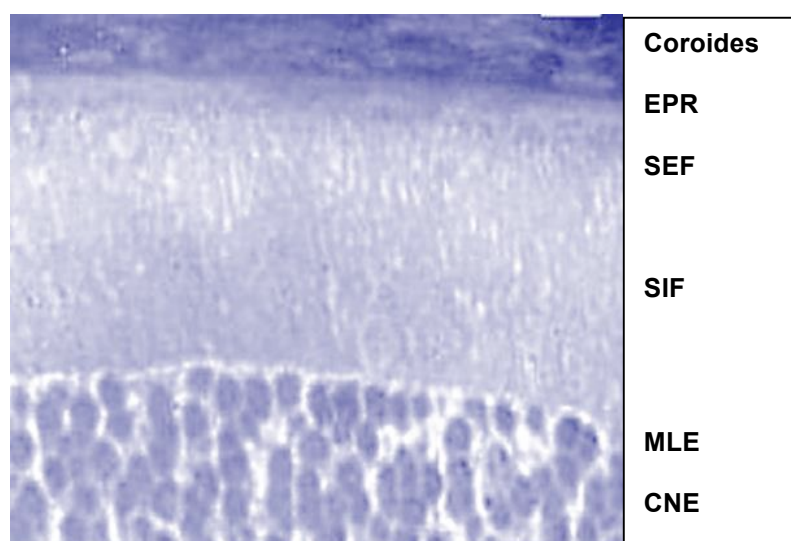
**Retina ecuatorial.-** que corresponde a zonas de la retina que están fuera de la mácula y que se localizan alrededor del centro del globo ocular.

**Retina anterior o retina periférica.-** situada alrededor del ecuador y llegando hasta la inserción en la ora serrata, es decir el límite entre la retina y la pars plana (parte anterior de la úvea). En esta zona existen unas prolongaciones del tejido retiniano hacia pars plana, denominadas *procesos dentados* y otras prolongaciones hacia el tejido retiniano, llamadas *las bahías de la ora*.

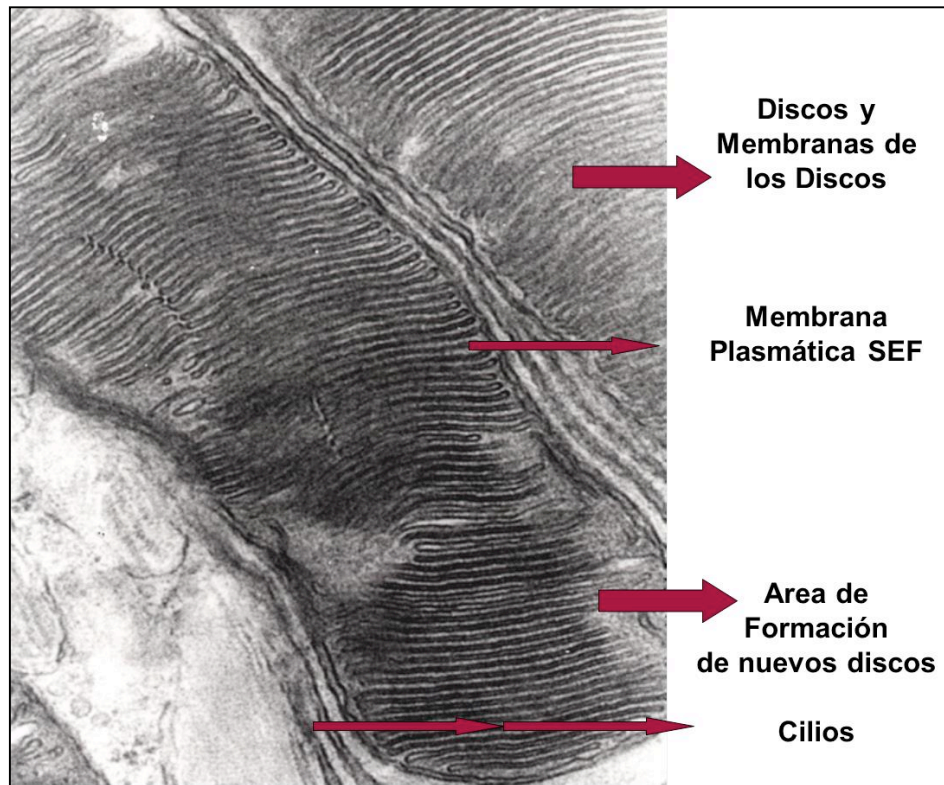


Kolb et al., (4, 8) describen que la retina tiene aproximadamente 5 mm de espesor. Como hemos visto en las figuras 2 y 3, la sección transversal de la retina contiene desde el exterior hacia el interior el EPR, los FR, la CNI, y la CCG y CFN además de las membranas limitantes y plexiformes externas e internas (MLE, MLI, MPE, MPI). A continuación se describen con mayor detalle los fenotipos celulares retinianos.

**1.- Los FR.-** Los conos y bastones contienen unas moléculas fotosensibles que proceden de la vitamina A y están unidas a una apoproteína llamada opsina (rodopsina en bastones y 3 tipos de opsinas en conos -sensibles a rojo/verde/amarillo-). Estas moléculas se hallan en los discos de los FR (SEF) que se apilan como monedas. Los discos sufren un continuo recambio por lo que son fagocitados por el EPR donde se procesan y reciclan sus componentes (4).



**Figura 4. Micrografía de Microscopia Óptica de la sección transversal de la retina de rata, donde se muestran los SEF/ SIF y los núcleos (CNE). Cedida por Dra. Pinazo-Durán**



**Figura 5. Micrografía de Microscopía Electrónica de Transmisión de rata. Discos de los bastones en el SEF de la retina. Cedida por Dra. Pinazo-Durán**

A diferencia de las células nerviosas, donde una despolarización genera un pico de potencial de acción, los FR presentan una respuesta gradual, de modo que los cambios de despolarización de la membrana son proporcionales a la cantidad de luz estimulante. La respuesta se modifica en cierta manera por las células horizontales que forman sinapsis con los FR adyacentes.

**2.- Las células bipolares.-** Los FR realizan sinapsis también con las células bipolares. Los conos tienen una sinapsis tipo uno con uno con un tipo específico de célula bipolar, por el contrario los bastones convergen en cantidades a veces más de 100 con una sola célula bipolar.

**3.- Las CGR.-** reciben sinapsis de las bipolares (2, 3) y éstas suman las respuestas de las células bipolares y amacrinas generando potenciales de

acción que son conducidos por la CFN, a través del nervio óptico hasta el núcleo geniculado dorsolateral del encéfalo y de allí a la corteza visual de los lóbulos occipitales (8, 9).

La retina tiene una de las mayores tasas metabólicas de los tejidos del cuerpo. Está irrigada por la coroides que tiene el mayor flujo sanguíneo de cualquier tejido. Las células del epitelio pigmentario retiniano que recubren la coriocapilar, están expuestas a la mayor presión parcial de  $O_2$  de todos los tejidos perfundidos lo que aumenta el riesgo de la lesión oxidativa.

La arteria central de la retina, 1ª rama oftálmica, entra en el ojo y se divide en cuatro ramas, cada una de las cuales irriga un cuadrante de la retina. Estas ramas se localizan en la retina interna y se van dividiendo en ramas cada vez más finas hacia la retina externa. La retina está vascularizada por dos capas de capilares, una superficial en la capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas y una profunda que irriga la capa nuclear interna. La retina externa, parte externa de la capa nuclear hasta el epitelio retino pigmentario, está irrigada por la coriocapilar, procedente de las arterias coroideas, que provienen de las ciliares (10). En ocasiones una arteria cilioretiniana, de la circulación ciliar, vasculariza una porción de la retina interna entre el nervio óptico y el centro de la mácula (5, 7).

## EL EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA (EPR)

Es una monocapa de células cuboideas de origen ectodérmico (1) que se extiende desde el borde del disco óptico hasta la ora serrata y continúa con el epitelio pigmentario del cuerpo ciliar. En su porción apical las células se relacionan íntimamente con la capa de células fotorreceptoras. Cada célula presenta a este nivel apical unas prolongaciones vellosas que recubren los segmentos externos de las células fotorreceptoras. La superficie basal de las células presenta múltiples invaginaciones de la membrana plasmática (4). Contribuye a la función de la retina de diversas formas:

**1º) Absorbe la luz.-** Las células del EPR contienen múltiples melanosomas que son absorbentes biológicos de la luz. La luz que entra en un melanosoma se refleja desde innumerables moléculas de melanina dentro de su estructura. La absorción está influida por el tipo de longitud de onda de la luz, siendo más absorbidas las de longitud de onda corta que las largas, por lo que la luz azul se absorbe mucho más que la roja.

**2º) Mantiene el espacio subretiniano.**

**3º) Fagocita los segmentos externos de conos y bastones.-** Las células del EPR, fagocitan continuamente las membranas o discos que se desprenden de los segmentos externos de los FR (como se muestra en la figura 4). A lo largo de la vida cada célula fagocita miles de millones de segmentos externos, siguiendo un ritmo diario de desprendimiento, fagocitosis, y renovación de los fotorreceptores: los bastones desprenden los discos al amanecer, y los conos al atardecer.

Los segmentos externos fagocitados son digeridos en el interior de los lisosomas de estas células.

**4º) Participa en el metabolismo del retinal y de los ácidos grasos poliinsaturados. El proceso de fototransducción.-** El retinal y ácidos grasos poliinsaturados de los discos fagocitados son reciclados. Los pigmentos visuales contienen 11-cis retinaldehído que se convierte en 11-trans retinaldehído. La mayoría de los pasos de la regeneración a la configuración 11-cis , se produce en el EPR (la regeneración de los pigmentos de los conos se puede realizar en la retina). Si estos procesos de fagocitosis y renovación se alteran por defectos genéticos, fármacos, insuficiente aporte en la dieta de vitamina A o por envejecimiento, pueden producirse alteraciones anatomopatológicas muy evidentes y compatibles con enfermedades retinianas bien conocidas, como las distrofias retinianas o la degeneración macular asociada a la edad.

**5º) Forma la barrera hemato-ocular externa, que impide la difusión de metabolitos entre el coroides y el epitelio subretiniano.-** El entorno de los FR está regulado por el transporte selectivo del epitelio pigmentario. El EPR presenta gran capacidad de transporte de agua, por lo que no se acumula líquido en el espacio subretiniano. La deshidratación de este espacio ayuda a formar puentes entre los FR y el epitelio pigmentario y a unir la retina neurosensorial al epitelio pigmentario.

**6º.- Forma tejido cicatricial.-** En respuesta a estímulos como traumatismos, inflamaciones etc, el EPR puede sufrir proliferaciones, migrar, o atrofiarse. La hipertrofia, con aumento del tamaño de sus células, puede deberse a causas como traumatismos o ser congénita. La

hiperplasia, producida por un aumento del número de sus células, puede ser debida a diversos estímulos. Es frecuente que estas células que proliferan migren, generalmente hacia la retina, y pueden envolver a vasos retinianos, como en la retinitis pigmentaria y las infecciones sifilíticas, con el típico aspecto de espículas óseas. En otras ocasiones pueden formar membranas en retina o zona subretiniana.

La atrofia del EPR se caracteriza por adelgazamiento y envejecimiento de las células. Con la pérdida de epitelio se produce frecuentemente la atrofia de los fotorreceptores que la recubren y de la coriocapilar subyacente (10, 11).

## **LA MEMBRANA DE BRUCH**

La porción basal del EPR, está unida a la membrana de Bruch, que es la capa más interna de la coroides (1), y está formada por cinco capas:

1ª membrana basal del EPR.

2º capa de colágeno interna.

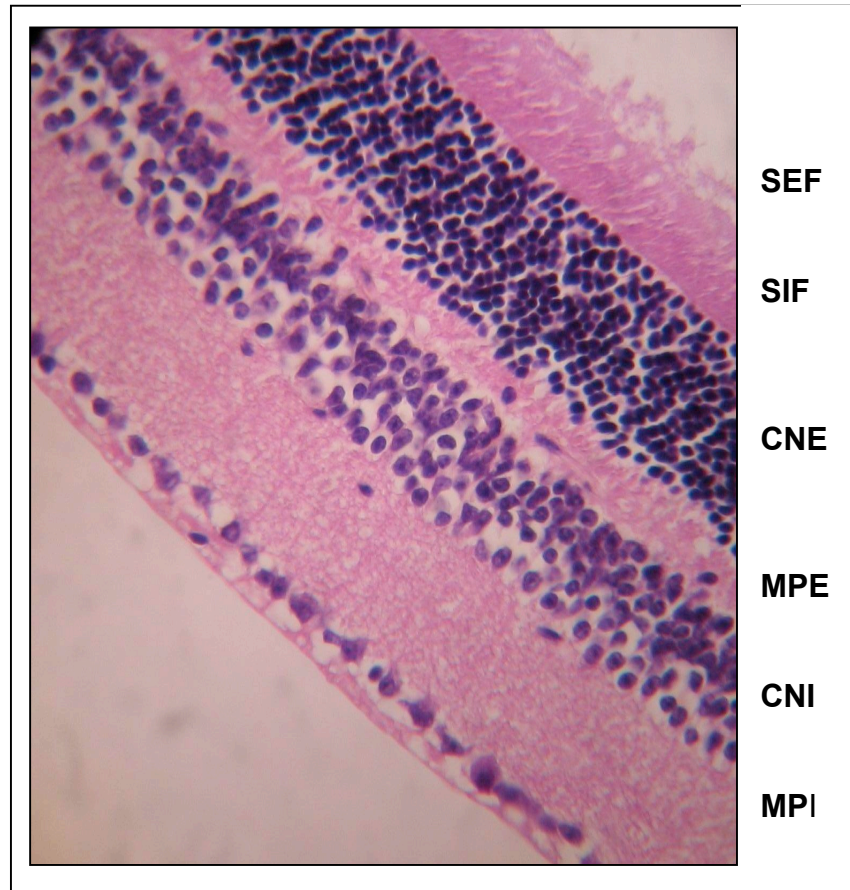
3ª capa de fibras elásticas.

4ª capa de colágeno externa.

5ª membrana basal de la coriocapilar.

A través de ella, el EPR transporta los desechos metabólicos de los FR hacia la coroides. Con la edad, y ciertas enfermedades, se puede alterar este

transporte, provocando depósitos de materiales como lípidos y materiales sometidos a agresiones oxidativas en esta zona (12)



**Figura 6. Micrografía de la sección transversal de la retina de ratón a microscopia Óptica (tinción H-E, 40x), mostrando las distintas capas de la retina. (SEF/SIF, CNE, MPE, CNI, MPI). A continuación de la plexiforme interna están las Ganglionares y capa de fibras del nervio óptico y finalmente la membrana limitante interna en contacto con la superficie vítrea.**  
 Cedida Dra. Marco Ramírez y Dra. Pinazo Durán

## 1.2 DISTROFIAS RETINIANAS

Son enfermedades hereditarias de la retina que conducen específicamente a la degeneración de las FR y del EPR que en su curso afectan otros tipos retinianos (13). Forman un grupo extenso y potencialmente confuso de

trastornos. En el recurso online RetNet (<https://sph.uth.edu/retnet/>), se enumeran más de 185 degeneraciones retinianas diferentes en las que se ha identificado el locus cromosómico y el defecto génico específico.

Se han intentado clasificar, por la capa anatómica afectada, por un patrón hereditario, o por el fenotipo mediante exploración clínica, estudio electrofisiológico y psicofísico. Las numerosas clasificaciones que se han hecho de todas estas enfermedades son, como mínimo, complejas y distintas unas de otras (13,14). En la tabla siguiente se muestra una de las clasificaciones que se manejan en la práctica clínica sobre las distrofias maculares.

<b>Enfermedad de Stargardt</b>	<b>Edema Macular Cistoide dominante</b>
<b>Enfermedad de Best</b>	<b>Enfermedad de Sorsby</b>
<b>Degeneración Viteliforme del adulto</b>	<b>Enfermedad de Carolina del Norte</b>
<b>Drusas Familiares</b>	<b>Distrofia Coroidea areolar central</b>
<b>Distrofia en patrón</b>	<b>Retinosquiosis juvenil ligada a X</b>

Estas enfermedades, salvo raras excepciones, presentan afectación bilateral y simétrica. En ocasiones puede ocurrir una afección monocular, que se hace bilateral después de varios años. Se continúa el estudio de la búsqueda de los defectos génicos y de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a las distrofias retinianas. Se sabe que dependiendo de donde esté una mutación en un gen puede haber una expresión variable o incluso fenotipos diferentes (14).



Esto ocurre por ejemplo en distintos genes autosómicos dominantes como RDS/periferina, para el que se han descrito tres fenotipos diferentes: 1) distrofia de conos y bastones, 2) retinitis pigmentaria (RP) y 3) distrofia en patrón.

Es importante intentar clasificar estas enfermedades de forma que ayude al médico a reconocerlas por los patrones de fondo de ojo y evaluar el pronóstico. Separaremos las distrofias con afectación difusa primaria de los FR, de los de afectación predominantemente macular, ya que los síntomas y pronóstico son generalmente diferentes. Dentro de los primeros distinguiremos los síndromes con predominio de afectación de conos de los de predominio de afectación de bastones.

Como norma general se utiliza la clasificación siguiente:

**Enfermedades hereditarias de la retina***Distrofias hereditarias retinianas*

- Con predominio de afectación de los bastones
  - \* Retinosis Pigmentaria
  - \* Nictalopia Congenita Estacionaria
- Con predominio de afectación de conos
  - \* Enfermedad de Stargardt
- Con afectación de conos y bastones
  - \*Distrofia de conos y bastones
  - \*Enfermedad de Leber

*Distrofias hereditarias de retina y vítreo*

- \*Vitreorretinopatía exudativa familiar
- \*Retinosquisis

*Distrofias hereditarias de coroides*

- \*Coroideremia
- \*Enfermedad de Norrie

*Enfermedades sindrómicas*

- \*Síndrome de Usher
- \*Síndrome de Bardet-Biedl
- \*Ataxia y Retinosis pigmentaria
- \* Neurolipofuscinosis

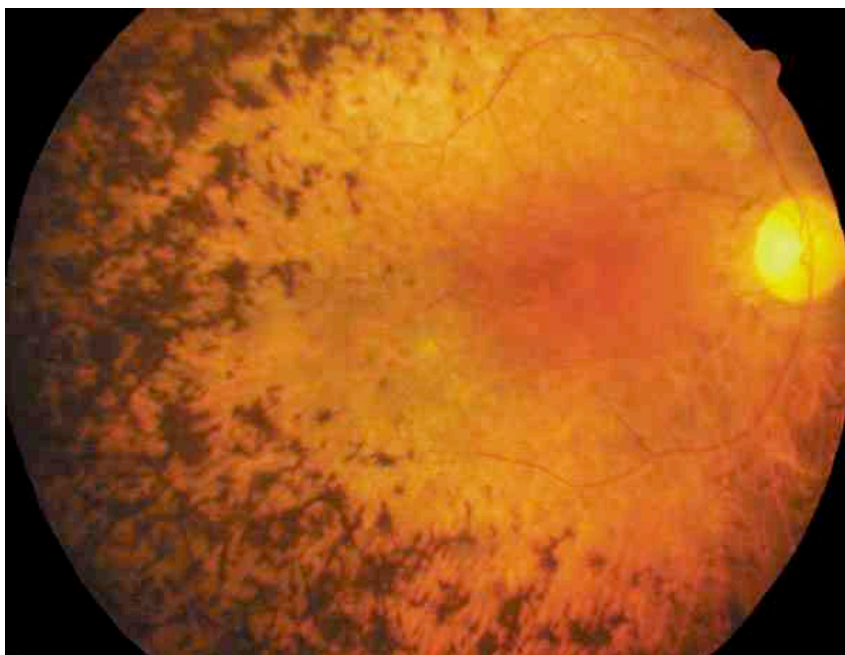
Las características principales de las distrofias retinianas se describen en los siguientes apartados.

### **1.2.1 DISTROFIAS DE FOTORRECEPTORES DIFUSAS**

Enfermedades retinianas hereditarias con degeneración panretiniana de mayor incidencia en la población general, tal como se describe en la literatura (13-15).

#### **- 1.2.1.1 RETINITIS PIGMENTARIA (RP)**

El término retinopatía pigmentaria se utiliza para trastornos panretinianos del EPR y de la retina. Se define como un grupo de trastornos hereditarios que afecta de forma difusa a la función de los FR y del EPR y que se caracteriza por pérdida progresiva del campo visual y electroretinograma (ERG) anormal (13). La herencia puede ser autosómica dominante, recesiva o ligada al sexo. Las formas dominantes tienen mejor pronóstico. En casos esporádicos no es hereditaria (14). Suele comenzar entre la primera a tercera década de la vida. Progresiona lentamente y puede tener brotes de empeoramiento. La RP puede ser muy variable en su presentación, tanto en la clínica como en el fondo de ojo. Clínicamente, presenta mala visión nocturna, constricción progresiva del campo visual y pérdida progresiva de la agudeza visual (13-16). Es importante informar al paciente de que es un problema degenerativo crónico y que la mayoría están bien durante décadas. La ceguera total es infrecuente.



**Figura 7. Imagen de fondo de ojo en el que se aprecia el patrón en espículas de depósitos de pigmento en un paciente con retinitis pigmentaria.**

**Extraído de**

**<http://www.eurocanariasoftalmologica.com/retinosis%20pigmentaria.jpg>**

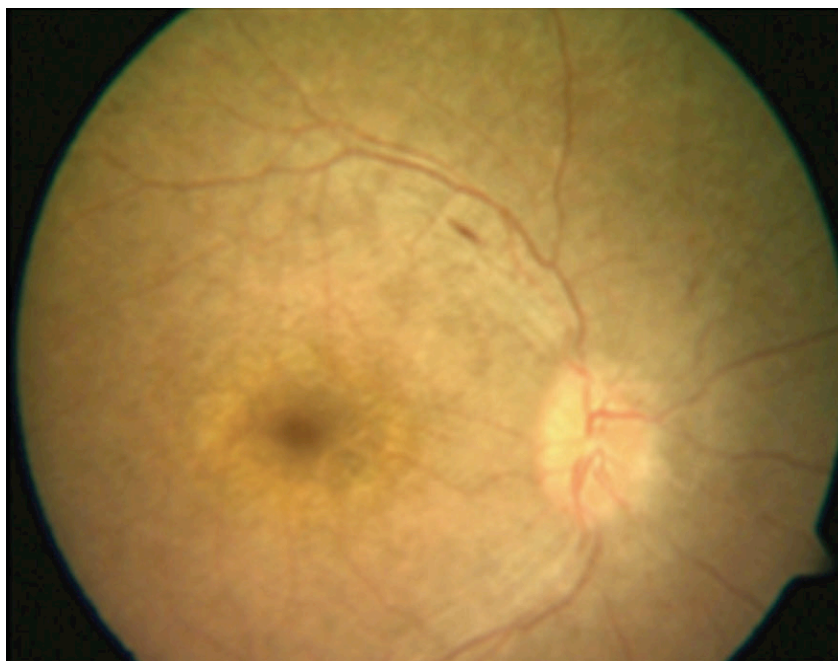
La exploración del fondo de ojo muestra lesiones características en forma de cambios pigmentarios, llamadas en espículas óseas, hay atenuación de los vasos sanguíneos, palidez papilar y edema macular (ver figura 7). La retina periférica y el EPR tienen aspecto atrófico aun cuando no hayan espículas (RP sin pigmento) (17). La ERG en la RP típicamente muestra pérdida o reducción marcada de las señales de los bastones y los conos aunque habitualmente predomina la pérdida de bastones, y una reducción de las ondas a y b, ya que están afectados principalmente los FR (18). En fases tardías de muchos tipos de RP, el ERG se hace indetectable con el sistema convencional, que aunque no es diagnóstico de RP demuestra una degeneración retiniana grave.

Hay diferentes formas clínicas, como la RP sin pigmento, la RP inversa, RP paracentral, RP unilateral, etc. También puede asociarse a otras patologías

congénitas, formando parte de síndromes multisistémicos. Existen variantes de RP con una distribución poco habitual, mostrando una delimitación entre zonas afectadas y no afectadas de la retina, al contrario que la lesión difusa más típica de la RP. Es importante conocerlas porque algunas no son progresivas o lo hacen muy lentamente. Así la RP sectorial, afecta solo 1 ó 2 sectores del fondo de ojo. La simetría en ambos ojos, nos hace sospechar que no se trate de una lesión adquirida. En ocasiones hay pérdida de la agudeza visual en fases tempranas, como en la RP central, donde además la pérdida del campo puede progresar de dentro a fuera (en vez de al revés). Y en la RP pericentral donde existe un escotoma anular estrecho entre los 20-30° centrales a la exploración del campo visual.

#### **- 1.2.1.2 AMAUROSIS CONGENITA DE LEBER (ACL)**

Se conocen 9 genes causales. Las mutaciones leves provocan una distrofia de conos y bastones en edades posteriores, y las mutaciones graves causan ACL (13-15, 19). La mayoría se heredan de forma autosómica recesiva. Se caracterizan por reducción grave de la visión desde el nacimiento, nistagmo alternante y resultados electrofisiológicos (ERG) indetectables o muy deteriorados tanto para conos como bastones debido a la atrofia óptica. En fases avanzadas se ven en el fondo de ojo acúmulos redondos de pigmento negro subretiniano (ver figura 8), o en otros casos en forma de espículas. El estudio electrofisiológico es esencial para el diagnóstico: respuesta ERG mínima o indetectable, que lo distingue de las enfermedades distróficas en las que la respuesta del ERG va disminuyendo con la edad (19).

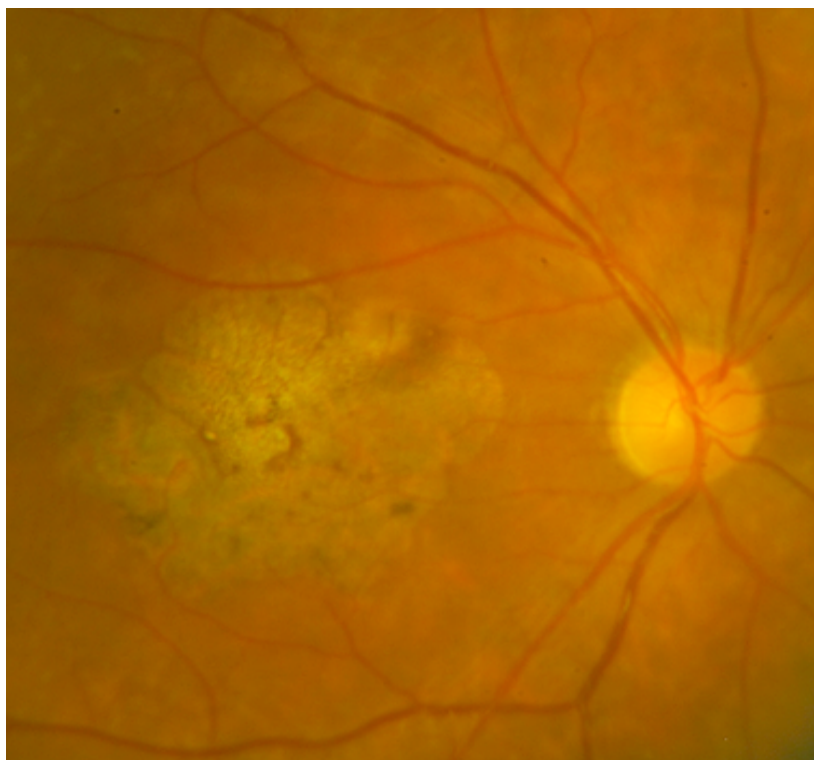


**Figura 8. Imagen de fondo de ojo correspondiente a una Amaurosis Congénita Leber.**

Extraído de <http://www.molvis.org/molvis/v14/a57/images/mv-v14-481-f1.jpg>

### **- 1.2.1.3 DISTROFIA DE CONOS**

Grupo heterogéneo de enfermedades con inicio en la adolescencia, que pueden presentarse en otras etapas de la vida. Algunos pacientes presentan afectaciones de bastones también en fases posteriores de la vida. Se caracteriza por pérdida progresiva de la agudeza visual y discriminación del color. Frecuentemente se acompaña de hemeralopia (ceguera diurna) y fotofobia. Se confirma el diagnóstico con ERG escotópico anormal o no registrable y ERG de los bastones aislado normal o casi normal. Los campos visuales periféricos son normales. La oftalmoscopia puede mostrar patrón en diana simétrico de atrofia macular o una atrofia más grave, como lesiones maculares circulares delimitadas (13-15, 20) (ver figura 9)



*Figura 9. Imagen de fondo de ojo con una lesión macular típica de la distrofia de conos.*  
 Extraído de <http://bluepeakexperience.com/assets/img/gallery/uncover-more/Zapf.-Staeb.-Dystrophie---Photo---1.png>

#### **- 1.2.1.4 DISTROFIA DE CONOS-BASTONES**

Los pacientes con esta afección muestran escotomas centrales crecientes con el paso del tiempo y pueden llegar a una discapacidad visual grave. Pudiendo presentar ceguera nocturna, mala agudeza central y discromatopsia. La onda del ERG de los conos aislados es proporcionalmente peor que la de los bastones aislados, y ambas son anormales. Este patrón ERG lo pueden provocar gran número de enfermedades, desde una lesión inflamatoria aguda a enfermedades genéticas como la enfermedad de Stargardt. La genética molecular nos diferencia las causas específicas de este grupo. Se sabe, por ejemplo, que varios de los genes cuyas mutaciones graves dan lugar a amaurosis congénita de Leber producen distrofias de conos y bastones si la mutación es menos grave (13-15, 21).



**Figura 10. Imagen funduscópica que muestra la lesión macular de una distrofia de conos y bastones.**

Extraído de <http://articulos.sld.cu/bajavision/files/2010/09/rmo081j.jpg>

### **1.2.2 DISTROFIAS MACULARES**

Las distrofias maculares hereditarias, son enfermedades difíciles de abordar por distintos motivos, principalmente que el diagnostico diferencial a veces es difícil de elaborar y por la variedad de tipos clínicos. Se caracterizan por una disminución de la agudeza visual de forma bilateral que puede aparecer desde el nacimiento o posteriormente, pero generalmente en las dos primeras décadas de la vida. Presentan unas alteraciones en el área macular de forma generalmente simétrica. Estas distrofias pueden afectar únicamente a la mácula o debutar en la mácula y seguir en la retina periférica. Son enfermedades que pueden ser heredadas por herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o bien, ligada al cromosoma X (13-15, 22).

Las más frecuentes se enumeran a continuación:

#### **-1.2.2.1. FUNDUS FLAVIMACULATUS o ENFERMEDAD DE STARGARDT**

Actualmente estos dos términos se pueden usar para nombrar un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de la retina ocasionados por un mismo gen (ABCA4) (23). Es la segunda enfermedad hereditaria de la retina más frecuente, tras la retinitis pigmentosa, y la distrofia macular mas frecuente que existe. Es una causa muy común de perdida de la visión central en adultos menores de 50 años. La mayoría presentan un patrón de herencia autosómica recesiva, aunque se han descrito algunos casos de herencia dominante. El gen responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Stargardt es el ABCA4 que codifica una proteína transportadora que se expresa en los segmentos externos de los bastones (23, 24). El fenotipo clásico de la enfermedad de Stargardt se caracteriza por atrofia foveal de inicio en la juventud rodeada por manchas amarillentas discretas redondas o pisciformes a nivel de EPR (25). Si las manchas se dispersan por todo el ojo, la enfermedad se denomina fundus flavimaculatus. El diagnóstico clínico se confirma por la angiografía con fluoresceína que presenta una 'coroides oscura' (la circulación retiniana resalta sobre una coroides hipofluorescente). Aunque es un signo muy específico, se encuentra en un 80% de los casos y su ausencia no descarta el diagnóstico. La coroides oscura es debido a un enmascaramiento de la fluoresceína corioidea por un acúmulo de pigmento similar a la lipofucsina en todo el EPR.



La edad de inicio y las características clínicas al inicio son variables a veces incluso dentro de la misma familia. Puede tener pérdida de visión más cualquier combinación de la triada clásica: atrofia macular, manchas y coroides oscura.

Los signos pueden estar desde el inicio o aparecer mas tarde. La mayoría son lentamente progresivos, pueden variar desde una distrofia de conos-bastones leve a distrofia progresiva con escotoma central creciente. Ocasionalmente los cambios degenerativos periféricos son graves y se asocian a pérdida progresiva del campo visual y del ERG (25).



**Figura 11. Fondo de ojo de un paciente con enfermedad de Stargardt.**  
Extraído de <http://www.institutmacularetina.com/wp-content/uploads/stargardt-5-718x384.jpg>

### - 1.2.2.2 DEGENERACIONES VITELIFORMES Y SIMILARES:

#### *-ENFERMEDAD DE BEST O DISTROFIA VITELIFORME DE BEST*

Es la segunda degeneración macular juvenil más común. Se suele presentar antes de los 15 años de edad, aunque la clínica y el inicio puede variar incluso entre miembros de una misma familia.

Descrita en 1905 por Friedrich Best, presenta en estadíos iniciales de forma característica un depósito de un material amarillento (lipofucsina) en el área macular en forma de yema de huevo (26, 27). Esta lesión puede ser única o múltiple (ver figura 12)

Con el tiempo, este depósito se descompone y evoluciona hacia una atrofia o fibrosis. Generalmente el pronóstico visual es bueno, manteniéndose la capacidad de lectura hasta la 5ª década o de por vida. En ocasiones puede haber una neovascularización coroidea (membrana neovascular coroidea) en el área macular, con pérdida de agudeza visual o incremento de la metamorfopsia (27).

La enfermedad de Best sigue un patrón de herencia autosómica dominante (13-15). El gen responsable es el VMD2, localizado en el cromosoma 11q que codifica una proteína llamada bestrofina, localizada en la membrana plasmática basolateral del EPR. La mutación de este gen impide el bombeo correcto del líquido subretiniano, el cual al acumularse va separando los fotorreceptores del EPR provocando acúmulos de derivados de lipofucsina.

En el estudio electrofisiológico, el ERG, es característicamente normal y el electrooculograma (EOG) es siempre anormal, mostrando una pérdida intensa de la respuesta a la luz. El cociente de Arden (cociente luz-oscuridad) típicamente es menor de 1,5 y con frecuencia próximo a 1,1. Sin embargo, actualmente se han encontrado pacientes con la enfermedad y EOG normal.(28)



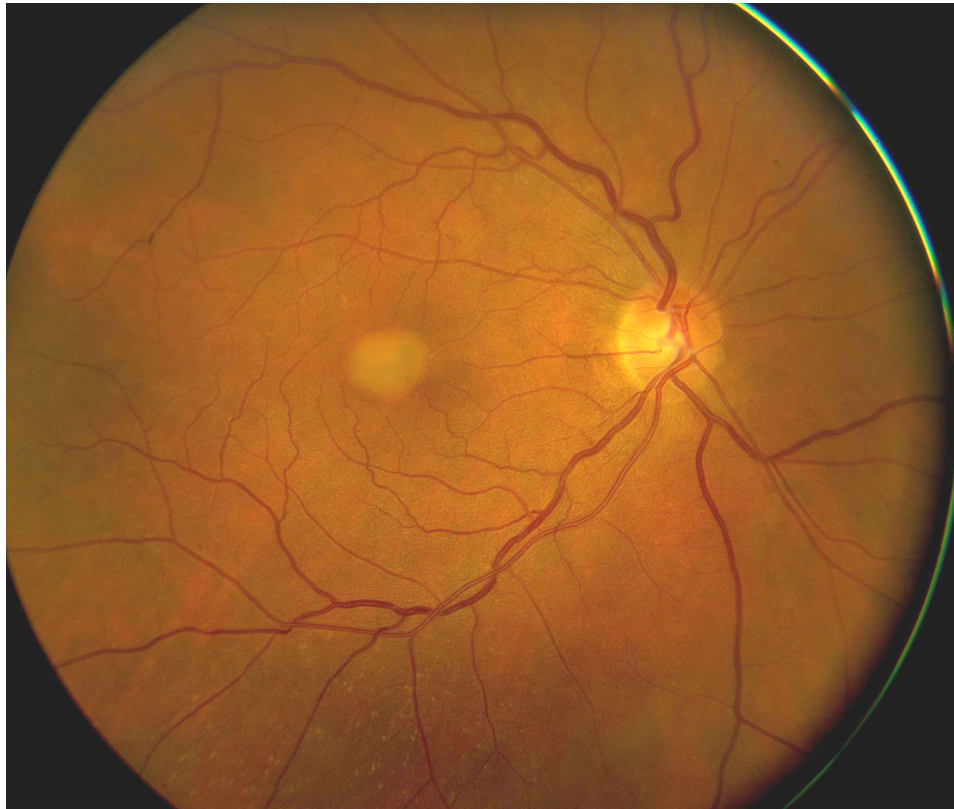
**FIGURA 12. Cicatriz macular en una distrofia viteliforme de Best.**  
Extraído de: MacDonald y Lee, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1167/> 2013

## -LESIONES VITELIFORMES DE INICIO EN EDAD ADULTA

Pueden aparecer depósitos amarillentos simétricos que recuerdan a la enfermedad de Best, en la mácula de pacientes adultos (29).

La enfermedad más frecuente de este tipo es *la distrofia viteliforme foveomacular de inicio en edad adulta* que pertenece a un grupo de enfermedades llamadas *distrofias en patrón* (grupo de enfermedades producidas por la mutación del gen RDS/periferina). La enfermedad también llamada *distrofia en patrón viteliforme del adulto*, *distrofia foveomacular peculiar de Gass*, o *distrofia de Sorsby*, se caracteriza por depósito de material amarillento subretinal, sobreelevado, redondo u oval, que se localiza en la mácula y generalmente presenta en el centro de la lesión un punto pigmentado (ver figura 13).

Se diferencia de la enfermedad de Best por su inicio tardío (mayores de 30 años de edad), síntomas leves y EOG normal, o ligeramente alterado. En algunas familias se ha detectado una herencia autosómica dominante (29).



**Figura 13. Imagen de fondo de ojo que demuestra la lesión viteliforme localizada en la mácula en un paciente adulto.**

**Extraído de**

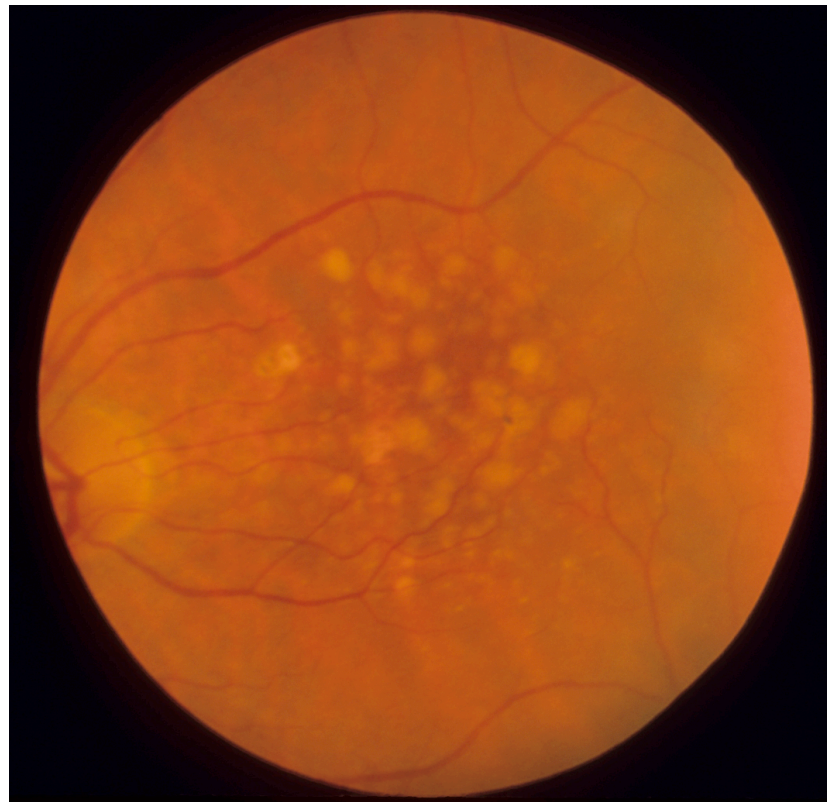
**[http://www.ttuhschool.edu/som/ophthalmology/eyeatlas/Retina/adult\\_vitelliform\\_macular\\_dystrophy\\_1.jpg](http://www.ttuhschool.edu/som/ophthalmology/eyeatlas/Retina/adult_vitelliform_macular_dystrophy_1.jpg)**

### **-DRUSAS FAMILIARES**

Las drusas familiares dominantes, a diferencia de la degeneración macular típica relacionada con la edad, se manifiestan en edades menores, son bilaterales y en muchas ocasiones simétricas (30,31).

En pacientes jóvenes las drusas son numerosas y de tamaño variable. Su aspecto varía desde unas pocas lesiones gruesas, y grandes, hasta numerosas y minúsculas, denominadas a veces drusas laminares basales o cuniculares (32). La angiografía con fluoresceína muestra drusas y cambios del EPR más extensos de lo que se ve en la

oftalmoscopia. El ERG y EOG, suelen ser normales. La visión central es buena siempre que las drusas sean discretas y extrafoveales. Existe mayor riesgo de degeneración macular en relación a la edad. No hay patrón de herencia bien definido. Las variaciones fenotípicas de las drusas, indican que pueden deberse a varios defectos genéticos.



**Figura 14. Imagen de fondo de ojo mostrando acúmulo de drusas en área macular herencia autosómica dominante de drusas maculares.**

Extraído de

[http://disorders.eyes.arizona.edu/sites/disorders.eyes.arizona.edu/files/disorder\\_images/slidescan\\_026.jpg](http://disorders.eyes.arizona.edu/sites/disorders.eyes.arizona.edu/files/disorder_images/slidescan_026.jpg)

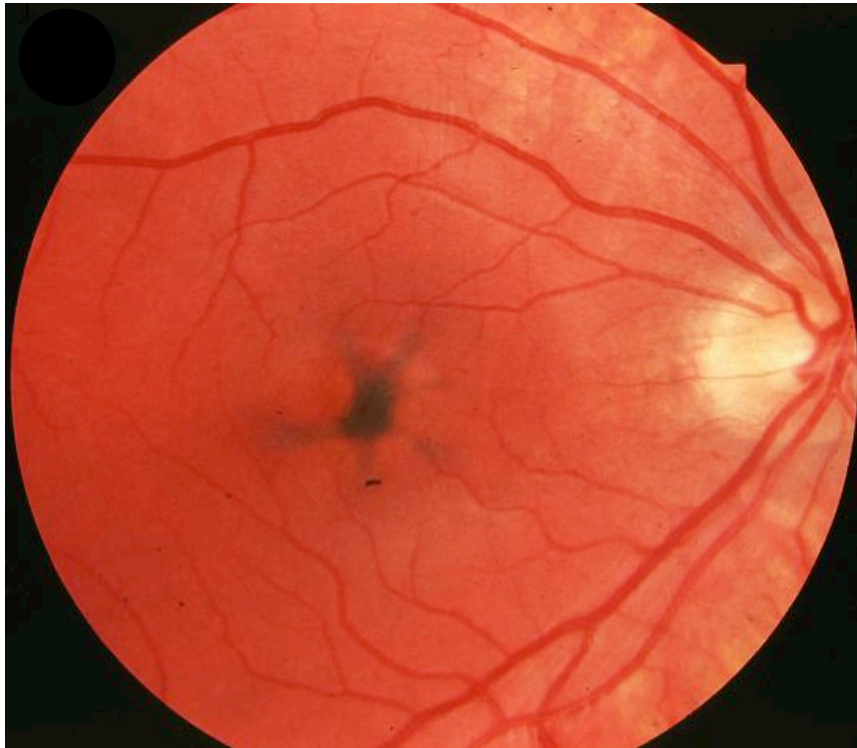
#### **-DISTROFIAS MACULARES EN PATRÓN**

Son un grupo de trastornos, que se caracterizan por la aparición en la edad media de la vida de diversos patrones de depósito de pigmento amarillento en forma de puntos, líneas...al nivel del EPR en la zona

macular. La lesión básica son depósitos de lipofucsina que se acumulan en las células degeneradas del EPR. De acuerdo con la distribución de los depósitos del pigmento, se pueden subdividir en al menos cuatro patrones principales: distrofia viteliforme foveomacular de inicio en la edad adulta (analizado anteriormente), distrofia en mariposa, distrofia reticular, y fondo de ojo pulvurento (moteado de pigmento grueso). El patrón clínico puede variar en los miembros afectados de una misma familia, o incluso entre los dos ojos del paciente, y puede evolucionar de un patrón a otro con el tiempo (33)(ver figura 15).

El síntoma inicial suele ser disminución ligera de la agudeza visual, o metamorfopsia leve. Aunque frecuentemente están asintomáticos y se diagnostican por las lesiones maculares en una oftalmoscopia sistemática. Presentan un riesgo pequeño de neovascularización coroidea, en fases posteriores, o en ocasiones con la edad pueden presentar atrofia macular geográfica con pérdida de la visión central, pero la mayoría conservan durante toda la vida la visión para la lectura por lo menos en un ojo. El estudio funcional y electrofisiológico es generalmente normal, excepto por un EOG ligeramente reducido (34). Normalmente se heredan con un patrón autosómico dominante. La mayoría se ha asociado a mutaciones del gen *RDS/periferina* (13-15).





**Figura 15. Imagen de fondo de ojo en el que se aprecia el patrón de depósitos de pigmento en un paciente con distrofia macular en patrón.**  
 Extraído de <http://www.molvis.org/molvis/v9/a20/v9a20f1a.jpg>

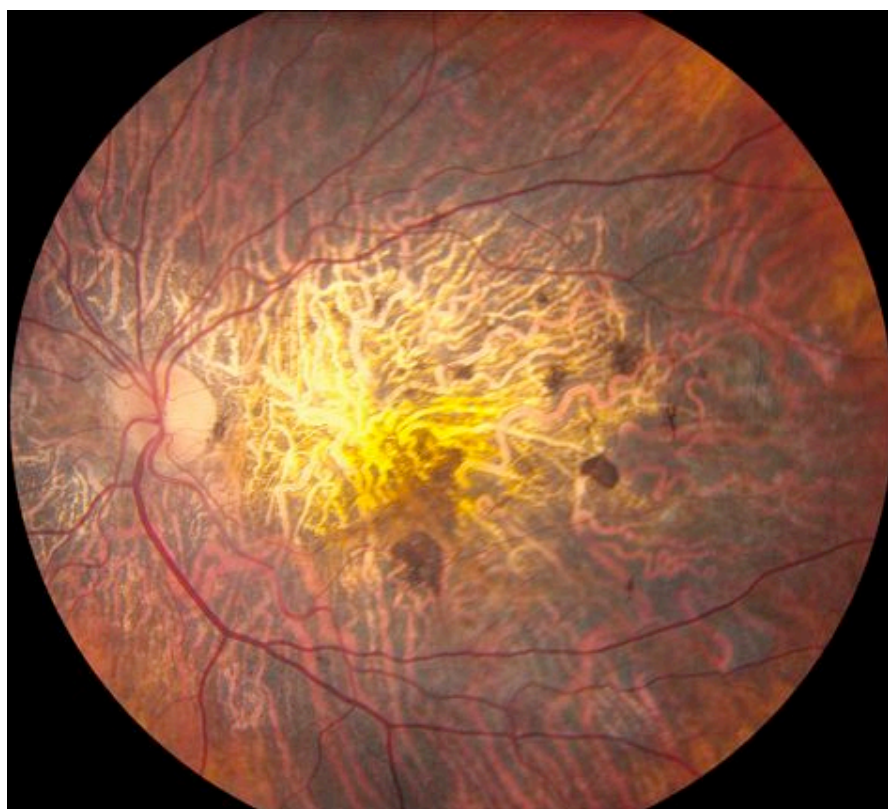
#### **-DISTROFIA COROIDEA AREOLAR CENTRAL (DCAC).**

La Distrofia coroidea areolar central, fue descrita por primera vez por Nettleship en 1884. Es una distrofia macular caracterizada por el desarrollo de un aspecto abigarrado y despigmentado del epitelio pigmentario de la retina en la zona de la mácula. Presenta una gran área de atrofia en el centro de la mácula y la pérdida o ausencia de FR, EPR y coriocapilares en ese área, lo que da lugar a una disminución progresiva de la agudeza visual. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se han reportado patrones de herencia autosómica dominante y recesiva. De hecho se han asociado mutaciones en



*GUCY2D* en las distrofias de conos y bastones y en formas recesivas de la amaurosis congénita de Leber. También se han descrito mutaciones de *GUCY2D* causando la distrofia corioidea areolar central (35).

En el ERG las respuestas son generalmente normales o parcialmente normales en DCAC. Sin embargo, en algunos casos se encuentra una disminución generalizada, tanto en condiciones escotópicas y fotópicas. (36). En un reciente estudio, se ha demostrado que las respuestas en registros de electroretinograma multifocal (ERGmf) se redujeron en las áreas de lesión, oftalmoscópicamente visible, y hubo correlaciones significativas entre la sensibilidad foveal de la retina en el campo visual Humphrey y en las amplitudes P1 / N1 del ERGmf (37). La figura 16 muestra los hallazgos de fondo de ojo de la DCAC.



**Figura 16.** Imagen de fondo de ojo con aspecto abigarrado y despigmentado del epitelio pigmentario de la retina ,en la zona de la mácula, de un paciente afecto de DCAC.

Extraído de <http://retinagallery.com/displayimage.php?pid=6855>.

## **1.3 TÉCNICAS EXPLORATORIAS PARA LAS ENFERMEDADES RETINIANAS**

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico de las distrofias retinianas están basadas en el análisis de imágenes adquiridas mediante muy diversas técnicas, que son principalmente la angiografía fluoresceínica (AFG), la retinografía, el ERG, la autofluorescencia (FAF) y la tomografía de coherencia óptica (OCT). La integración de las imágenes retinianas recibe el nombre de análisis multimodal y es excepcionalmente útil para optimizar el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades retinianas (29-31). 38-42. Vamos a describir las técnicas más importantes en relación a nuestro trabajo.

### **1.3.1. ELECTORRETINOGRAMA (ERG)**

La retina es un tejido sensible a la luz y desencadena una serie de respuestas (químicas y eléctricas) cuando se le aplica un estímulo luminoso. Estas respuestas son traducidas en impulsos nerviosos que son enviados a través del nervio óptico y de ahí a la corteza cerebral occipital. El ERG es una técnica que registra estos cambios de potencial eléctrico producidos por las células retinianas sensibles a la luz (los conos y los bastones). Es un estudio objetivo de la función de este tejido (38). Según el tipo de estímulo, se puede desencadenar la respuesta eléctrica de todo el tejido retiniano o bien de sólo de

algunos de sus componentes. Se diferencian, por tanto, distintos tipos de ERG, básicamente se van a describir los 3 tipos fundamentales.

#### **1.3.1.1 ERG GANZFELD, de campo completo o lleno (Flash o difusa)**

##### **(ERG-G):**

Es el registro de la respuesta eléctrica en masa de la retina, generada por las células, ante destellos de luz, o flash, o estímulos luminosos de breve duración (inferior a 5ms de duración y una temperatura de calor de cerca de 7000K) (39). Se aconseja antes de realizar la prueba, evitar la angiografía con fluoresceína o fotografía del fondo del ojo. Si éstos se han realizado, deberá el paciente estar al menos 30 minutos en una sala con iluminación diurna normal antes de iniciar la adaptación a la oscuridad para el ERG-G. Durante la prueba, el paciente deberá mirar un punto fijo (se incorporará un punto de fijación en el Ganzfeld) o en caso de que el paciente no pueda fijar correctamente se le puede decir que mantengan la mirada fija hacia delante. Es importante la estabilidad del ojo para que no se produzcan artefactos, bloqueos de la luz al parpadear o alteren la posición de los electrodos.



**Figura 17. Estimulador Gandfeld. Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**

Los electrodos de registro pueden ser de muchos tipos. La ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) recomienda el uso de las de contacto corneal o sobre la conjuntiva bulbar (lentes de contacto, hilos y fibras conductoras o electrodos de lazo conjuntival) (ver figura 18).

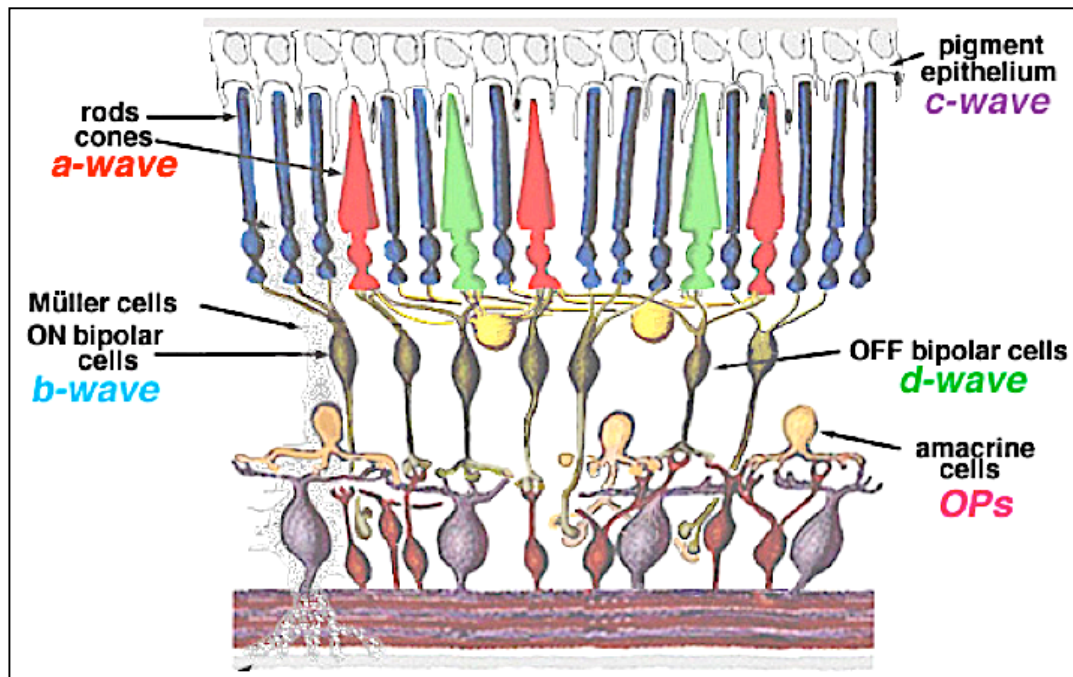
El protocolo es común en todas las patologías retinianas (40).



**Figura 18. TIPOS DE ELECTRODOS.** Por orden, 1) arriba a la izquierda: electrodo de cucharilla, 2) arriba a la derecha: Electrodo de contacto corneal ERG-jet, 3) abajo a la izquierda: Electrodo HK-Loop, moldeado para colocación en saco conjuntival. 4) abajo derecha: A.- electrodo DTL preparado. B.- Hilo de electrodo DTL. C.- Electrodo Golgfoil o de lámina.  
 Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.

La respuesta está provocada por una primera onda “a” seguida de otra onda “b” de polaridad contraria (ver figura 19). La utilización de condiciones estandarizadas es esencial para su interpretación y comparación de datos entre la normalidad y las situaciones patológicas (41-44).

La respuesta de la onda “a” depende sobre todo de la respuesta de los fotorreceptores, mientras que la onda “b” depende de la participación de las células bipolares y las células de Müller (las células ganglionares no contribuyen).



**Figura 19. Esquema que representa la retina y sus componentes principales, donde se originan las respuestas en el ERG Ganzfeld.**  
 Extraído de: *Eye, brain and visión*. D. Hubel. 1995

La condiciones del registro se basan en:

El tiempo de análisis deberá ser de 150-200 ms. A ser posible con un retardo de 25 ms para ver la línea de base.

La frecuencia de estimulación:

- Luz azul escotópica: intervalo mínimo de 2 segundos entre destellos (0,5 pulsaciones por segundo (pps)).
- Luz blanca escotópica: intervalo mínimo de 10 segundos (0,1 pps).
- Luz blanca fotópica: intervalo 0,5 segundos (2pps).
- Potenciales oscilatorios: intervalo 1,5 segundos en ojos adaptados a la luz y 15 segundos en ojos adaptados a la oscuridad.
- Flicker: 30 estímulos por segundo.

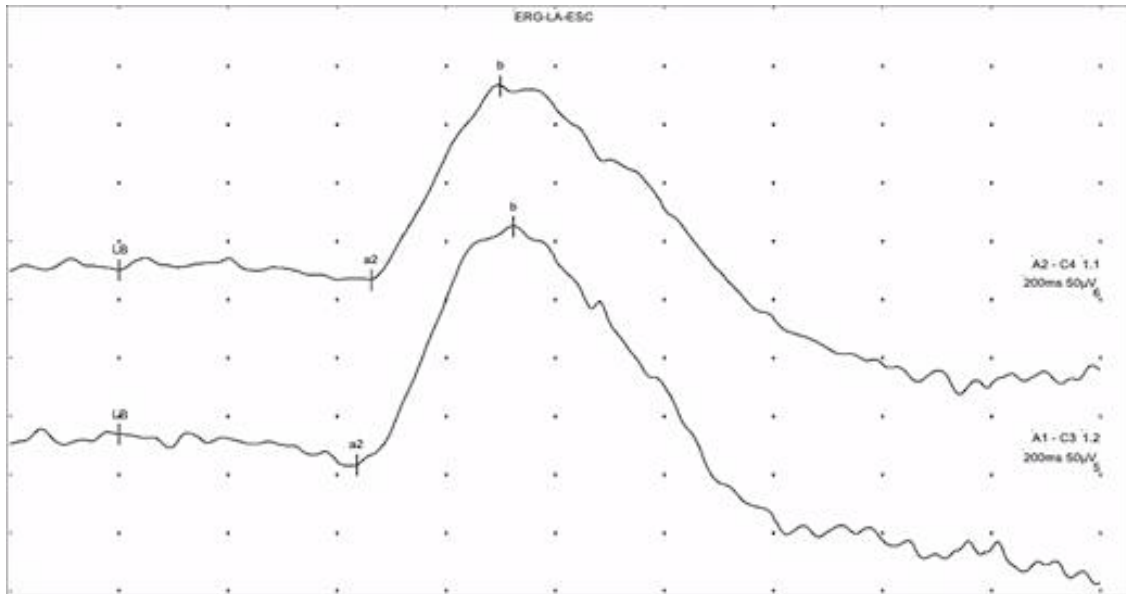
El número de estímulos será de 1 a 4. Se recomienda al menos 2 series.

En cuanto a los filtros: las normas internacionales aconsejan banda pasante entre 0,3 y 300 Hz con posibilidad de ampliar a 30 Hz y 1000 Hz para obtener los potenciales oscilatorios.

Según el protocolo estándar aceptado internacionalmente (redactado por ISCEV en 1989 y revisado en el 2.008) existen *cinco respuestas específicas distintas* en la mayoría de las evaluaciones (45):

- 1) *Respuesta de bastones*: en condiciones escotópicas y con la pupila dilatada (adaptación a la oscuridad al menos 20 minutos). Se estimula con campana Ganzfeld con un destello blanco o azul tenue de una potencia de 2,5 unidades logarítmicas por debajo del flash estándar (el que produce un estímulo en la superficie de la campana Gandfeld a 3,43 candela por metro cuadrado ( $\text{cd/m}^2$ )). Este destello es capaz de estimular los bastones pero no lo suficiente para estimular a los conos. Se trata de un estímulo de baja frecuencia y de baja intensidad.

La respuesta estará formada por una onda “b” positiva. Donde se mide su amplitud (desde la línea de base al pico de la onda “b”) y su latencia a pico (tiempo implícito: desde el momento del flash al pico de la onda).



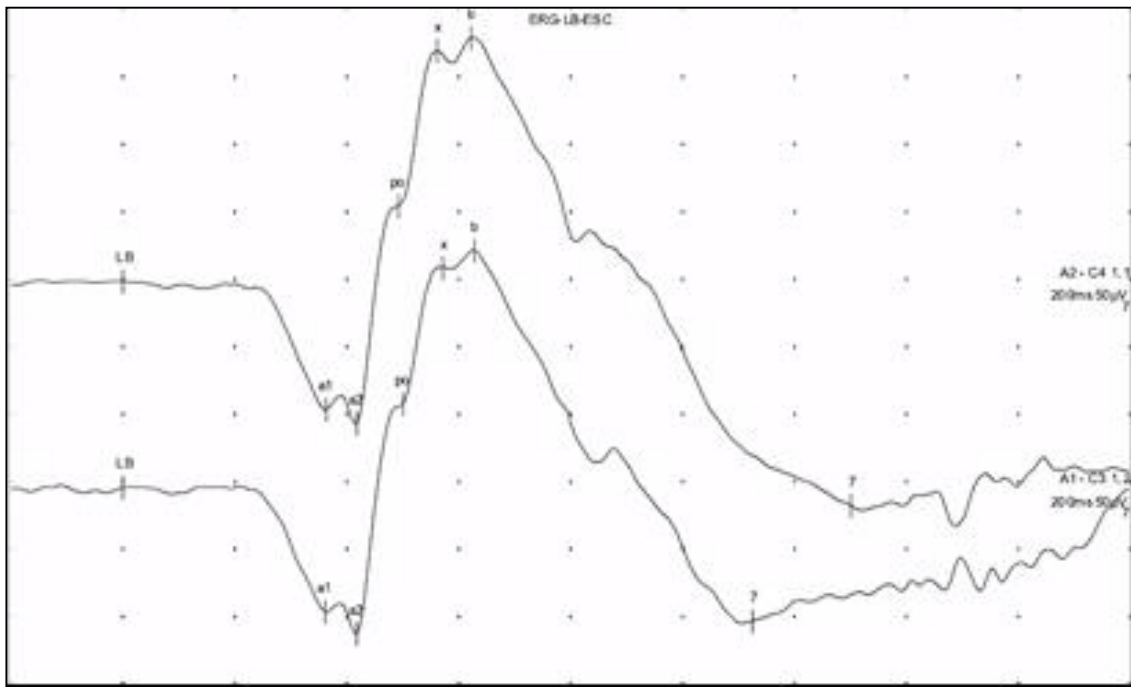
**Figura 20. Diagrama de respuesta ERG de los bastones. Extraído del V Curso Nacional de Electrofisiología de la Visión. Valencia 2015.**

2) *Respuesta máxima de conos-bastones (mixta)*: en condiciones escotópicas. Con la campana Ganzfeld estimulamos con un destello a una intensidad de  $3\text{cd/m}^2$  (también llamada flash estándar). Consiste en un estímulo blanco, muy intenso y de baja frecuencia.

La respuesta obtenida será con una onda “a” negativa (FR) seguida por la onda “b” positiva (células bipolares y de Müller) y una “c” negativa lenta. También se pueden obtener potenciales oscilatorios (con origen en la capa media de la retina: células amacrinas) superpuestos en la onda “b” ascendente.

Se miden la amplitud de la onda “a” (desde la línea de base al punto más bajo de inflexión de la onda “a”), la amplitud de la onda “b” y las latencias al pico de las onda “a” y la onda “b” (tiempos implícitos).





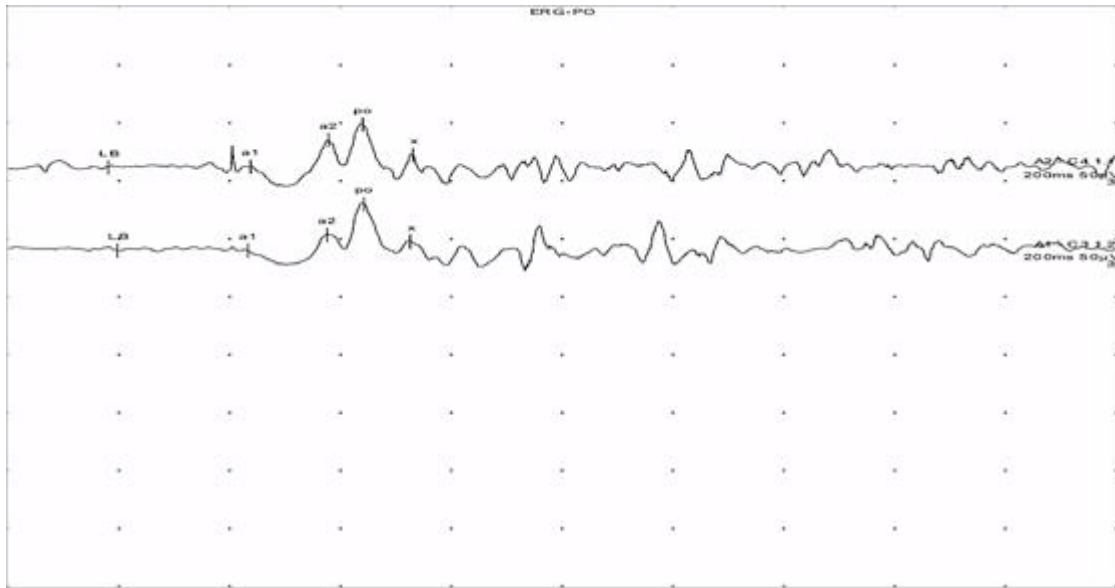
**Figura 21. Diagrama de respuesta máxima de conos-bastones. Extraído del V Curso Nacional de Electrofisiología de la Visión. Valencia 2015.**

### 3) *Potenciales oscilatorios* (en condiciones escotópicas o fotópicas).

Respuesta de varias ondas que se repiten a una frecuencia alta. Se realizará con la misma intensidad de flash que la respuesta mixta, de 3  $\text{cd/m}^2$  (destello blanco e intenso).

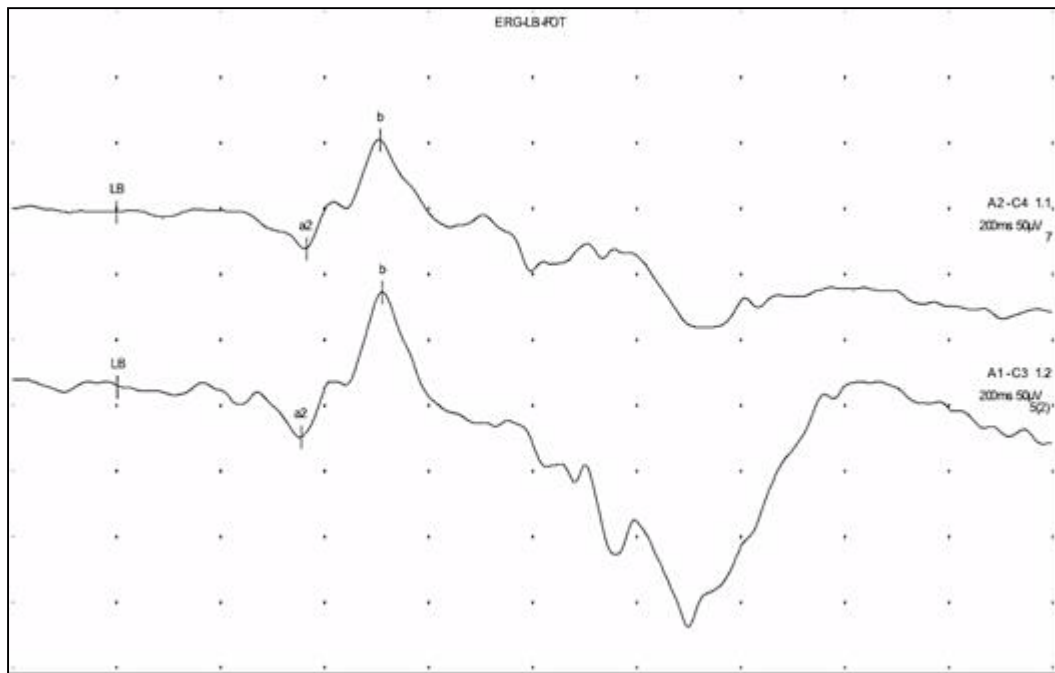
Su morfología depende del estado de adaptación y las características del filtro del amplificador, pero en general hay tres picos, y a veces seguidos de un cuarto más pequeño. Las respuestas se originan en la capa media de la retina (células amacrinas, muy sensibles a la hipoxia).

Existe polémica sobre cómo medirlos. Algunos autores miden la amplitud máxima entre los picos y otros apoyan que es suficiente con observar la presencia de éstos y su relativa normalidad con los valores de la normalidad del laboratorio (ver figura 22).



**Figura 22. Diagrama de Potenciales oscilatorios. Extraído del V Curso Nacional de Electrofisiología de la Visión. Valencia 2015.**

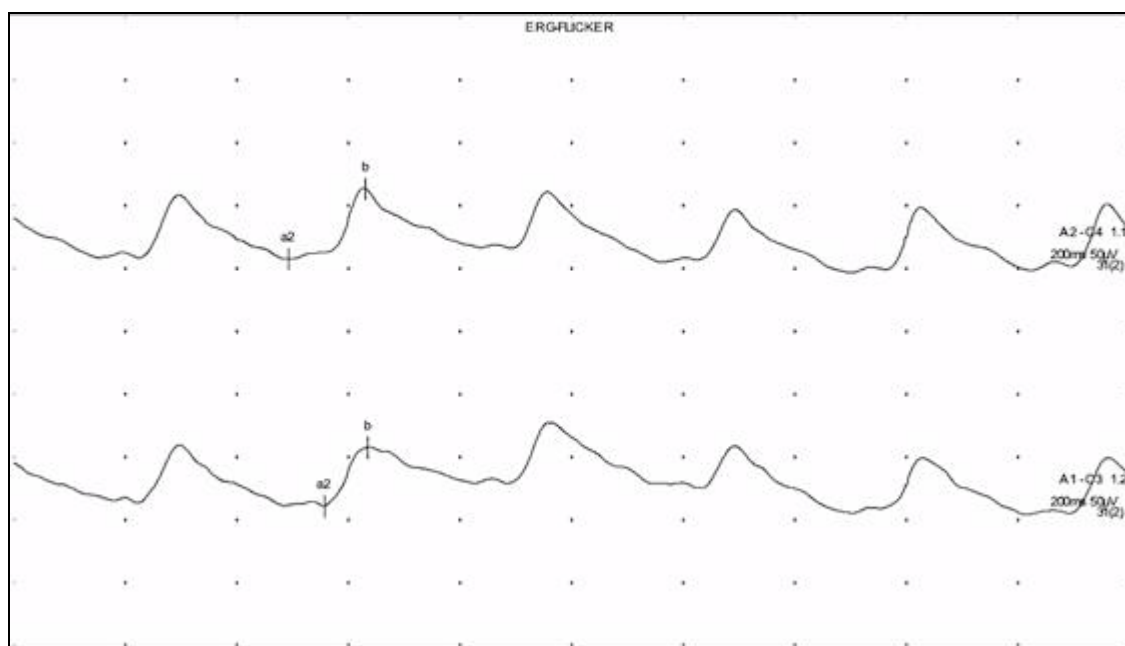
- 4) *Respuesta de conos* (en condiciones fotópicas, por los menos tras una adaptación a la luz durante 5-10 minutos). Se estimula con destello blanco único, que no debe repetirse a intervalos menores de 0,5 segundos (de baja frecuencia), y con una intensidad elevada de  $3 \text{ cd/m}^2$ . El fondo de la campana estará iluminado con una luz de intensidad de  $30 \text{ cd/m}^2$  (que bloquea los bastones). La respuesta consta de una onda “a” y una onda “b”. Y la medición es la misma que para la respuesta de los bastones y de la respuesta mixta (ejemplo se observa en la figura 23).



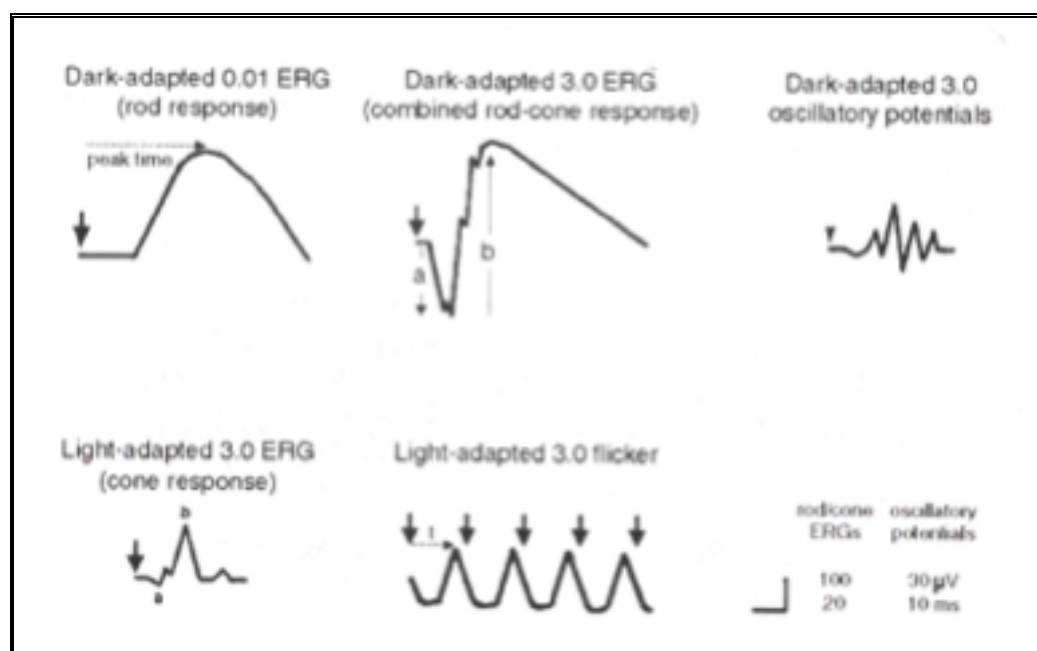
**Figura 23. Diagrama de respuesta de conos. Extraído del V Curso Nacional de Electrofisiología de la Visión. Valencia 2015.**

- 5) *Respuesta parpadeante a 30 Hz o Flicker* (en condiciones fotópicas). Se obtiene con un estímulo máximo bajo la misma iluminación de fondo supresora de bastones. Los destellos se presentan con una frecuencia de 30 Hz que permiten aislar todavía más la respuesta de los conos. La respuesta registrada consiste en oscilaciones a la frecuencia del estímulo y se mide de valle a pico (un promedio de respuestas). El tiempo implícito se mide en cada inicio del estímulo hasta el pico correspondiente (queda reflejado en la figura 24).

La figura 25 resume los tipos de respuesta del ERG G.



**Figura 24. Diagrama de respuesta parpadeante o Flicker. Extraído del V Curso Nacional de Electrofisiología de la Visión. Valencia 2015.**



**Figura 25. Diagrama de las 5 respuestas básicas del ERG Ganzfeld. Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**

Los factores que pueden influir en las respuestas son:

- La intensidad del estímulo y tamaño de la pupila.
- El ERG-G es poco sensible a los errores de refracción, excepto en ojos con miopía magna, que pueden tener respuestas disminuidas.
- Los ancianos pueden mostrar respuestas con amplitudes bajas.
- Los recién nacidos tienen una señal de ERG disminuida pero aumenta rápidamente en los primeros meses de vida (se les pueden colocar electrodos de registro infraorbitarios y se valora la amplitud de la respuesta multiplicándola por dos).

La *aplicación clínica* del ERG-G es útil en muchas enfermedades retinianas, sobre todo las que son difusas. Algunos ejemplos frecuentes son: distrofias de conos y bastones, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofia coroidorretinianas y vitreorretinianas, déficit de vitamina A, retinopatía asociada al cáncer, infecciones, procesos inflamatorios, metabólicos y tóxicos (como los antipalúdicos y algunos antiepilépticos), glaucoma, retinosis pigmentaria, amaurosis congénita de Leber y acromatopsia (40-46).

### **3.1.1.2 ERG PATRÓN, PATTERN, GEOMÉTRICO O DE TIPO DAMERO**

#### **ALTERNANTE (ERG-P):**

Es el registro de la respuesta de la retina central provocado con un estímulo tipo damero o patrón geométrico (en forma de ajedrez o barras alternantes), reversible. Con una luminancia media constante, donde el paciente mira a un punto fijo central mientras se provoca el estímulo. Se registra un potencial retiniano generado en las células ganglionares de la retina, con la posibilidad

de darnos información de la actividad de las células de la retina interna de forma selectiva, a diferencia del ERG-G (que evalúa la respuesta retiniana en masa).

Al igual que en el ERG-G, la ISCEV redactó un protocolo (que fue actualizado en el 2.007) (45). La colocación correcta de los electrodos de registro será muy importante para lograr que las grabaciones del ERG-P sean estables y reproducibles.

Los electrodos activos de contacto corneal o próximos a la conjuntiva bulbar, colocados en el punto medio del párpado inferior para que no interfieran en la visión. Los electrodos externos (de superficie, es decir en la piel) no son útiles, sólo serán empleados en casos pediátricos o en situaciones en los que está contraindicado la colocación sobre la córnea.

Los electrodos de referencia serán sobre la piel y se colocan en el canto externo ipsilateral de cada ojo. En mastoides, lóbulo de la oreja, o en la frente se puede obtener una respuesta contaminada por potenciales corticales o del ojo contralateral. Para el electrodo de tierra, su lugar típico es la frente (con electrodos también de superficie).

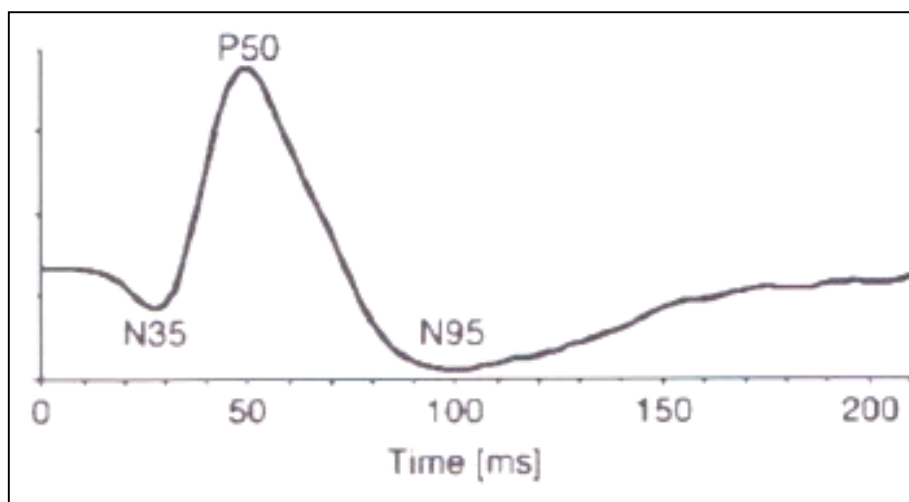
La pantalla será similar a un tablero de ajedrez donde se invierten cuadrados blancos y negros de manera alternante, con una medida de campo entre  $10^\circ$  y  $16^\circ$  y un tamaño de cuadrado de  $0,8^\circ$ . La luminosidad fotópica será de  $80 \text{ cd/m}^2$  en áreas blancas (con menos es difícil de registrar) y deberá ser constante durante la inversión de los cuadrados. El contraste entre los cuadrados deberá

ser máximo (casi del 100% y no menos del 80%). La frecuencia de la inversión de la imagen deberá utilizarse una tasa de inversión de los cuadrados blanco/negro de  $4 \text{ rev/s} \pm 0,8 \text{ rev/s}$  (es decir,  $2 \text{ Hz} \pm 0,4 \text{ Hz}$ ).

Se promedia al menos 150 estímulos o más, por el tamaño tan pequeño de la señal. En caso de que no sea detectable o pequeño o con mucho artefacto, podemos llegar a promediar hasta 300 respuestas. El periodo de análisis debe ser al menos de 150 ms. Los filtros se recomiendan de banda pesante de 1 a 100 Hz. En la actualidad no hay valores de referencia a nivel internacional y cada laboratorio debe establecer sus valores normales para su propio equipo y sus pacientes, sin olvidar que el ERG-P cambia con la edad.

La forma de la onda depende de la frecuencia temporal de los estímulos. En general, en sujetos sanos, la respuesta está formada primero por un pequeño componente negativo, a los 30-35 ms (N35), seguido de un componente positivo (hacia arriba) a los 50-60 ms (P50) y finaliza con otro componente más alargado negativo más grande, a los 95-100 ms (N95). La amplitud generalmente es baja y por tanto es difícil obtener su registro (alrededor de 2,8 mV en una población general). Se valora la amplitud interpico P50 y N95. Y la latencia de P50.

Todo ello viene reflejado en la figura 26.



**Figura 26. Respuestas de ERG-Pattern normal. (amplitud normal de la P50-N95 entre 2 y 4 mV). Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**

El origen de la respuesta se debe sobre todo a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico, el quiasma y la cintilla óptica. Por ello se puede alterar cuando existe disfunción macular o de las células ganglionares (aunque no se afecte el ERG convencional de campo completo). Se realiza en pacientes con potencial evocado visual (PEV) alterado, para diferenciar si la afectación está a nivel de la retina (en la mácula) o a nivel del nervio óptico. Por tanto esta técnica es útil sobre todo para enfermedades donde existe afectación de las células ganglionares.

Algunos ejemplos frecuentes podrían ser: afectaciones del SNC, nervio óptico como neuritis óptica desmielinizante o isquémica, patología compresiva del nervio y quiasma óptico, la sección del nervio óptico (la respuesta desaparece, mientras que la respuesta en ERG-G no se altera), Neuropatía óptica de Leber, atrofia óptica dominante. Maculopatías. Retinopatías extensas con ERG-G abolido (el ERG-P puede ser útil para la detección precoz de afectación macular) (46-52).



### **1.3.1.3 ERG MULTIFOCAL (ERGmf)**

El electroretinograma multifocal es una prueba que se ha incorporado recientemente en la práctica clínica. Fue introducido por Sutter y Tran en el año 1992 (53-57). Consiste en la estimulación simultánea de múltiples áreas de la retina central (especialmente de los conos) en el mismo instante. Nos ofrece un mapa de respuestas eléctricas de la retina central de los 30° hasta los 50°.

#### *Técnica de registro:*

-Se realiza en condiciones de adaptación a la iluminación común de la sala (lo ideal es que sea similar a la de la pantalla de estímulo y hay que tener cuidado de que no hayan fuentes de luz brillantes ni reflejos de las superficies de las lentes). Si antes se realizan exámenes, como una oftalmoscopia indirecta o una fotografía de fondo de ojo, se debe esperar un tiempo de recuperación de al menos de 15 minutos antes de realizar la ERG-MF.

-El paciente debe de tener la pupilas totalmente dilatadas (y hay que indicar el tamaño de las pupilas) y estar sentado en frente de la pantalla con un apoyo del mentón o de la cabeza para evitar lo mayor posible artefactos. La distancia de visión adecuada variará con el tamaño de la pantalla (el ángulo visual) con el fin de controlar la zona de la retina a estimular.

-En personas sanas con  $\pm 3$  dioptrías, es preciso realizar una corrección de refracción adecuada (miopía o hipermetropía) para que haya una buena agudeza visual a la distancia de la visión a la pantalla. Se pueden colocar lentes correctoras en un soporte situado delante del ojo teniendo cuidado de que no bloquee la vista a la pantalla, alrededor de la lente o bien por el soporte de la lente, creando un escotoma aparentemente falso. También hay que

recordar que la corrección refractiva puede cambiar el tamaño de la imagen pudiendo aumentar el error. Por ello se debe hacer la misma corrección en un mismo paciente si se repite la prueba para poder realizar comparaciones de los resultados de los registros.

-El electrodo de registro (activo) será de contacto corneal o próximo a la conjuntiva bulbar, como pueden ser las lentes de contacto y electrodos hilo o lazos, siempre que no interfieran en la visión del paciente.

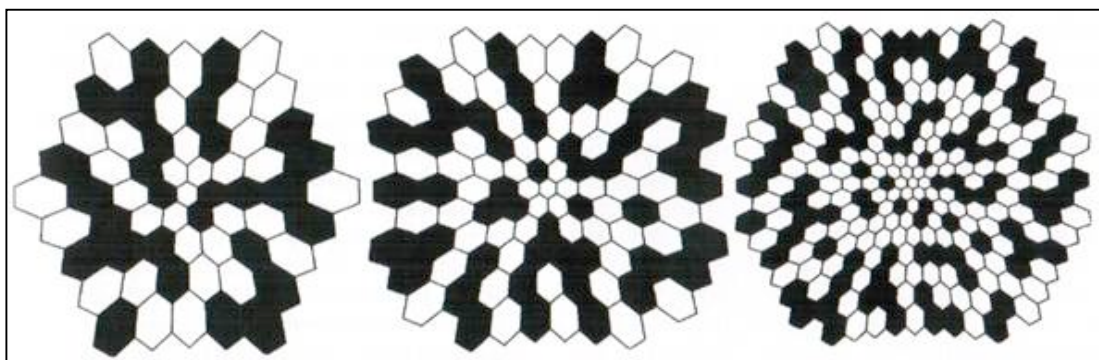
La relación señal-ruido (SNR) de las repuestas puede ser influida por la elección de un electrodo u otro. Por ejemplo, el empleo de electrodos bipolares en contacto corneal generalmente produce registros con la más alta SNR y por tanto son necesarios más tiempos de registro, mediciones repetitivas y/o menos elementos de estímulo para obtener SNRs comparables a cuando se utiliza un electrodo de hilo o de fibra.

Los electrodos de referencia y de tierra se utilizan con los mismos métodos que con los de ERG-G: referencial en el reborde orbitario ipsilateral y la tierra en la región frontal central (Fz). Es importante destacar que el uso de electrodos defectuosos o inestables son una de la principales causas de registros de mala calidad y dar falsos positivos y que es importante seguir las recomendaciones relacionadas a los electrodos utilizados también en el ERGmf.

-El punto de fijación central es importante que sea estable para obtener registros fiables. Habitualmente son o bien un punto central, una cruz o un círculo. También habrá que comprobar que éstos puntos de fijación puedan ser vistos por los pacientes y que cubran lo mínimo posible el área central para evitar la disminución de la respuesta de esa zona. Si el paciente no puede ver el punto de fijación la prueba tendrá valor dudoso.

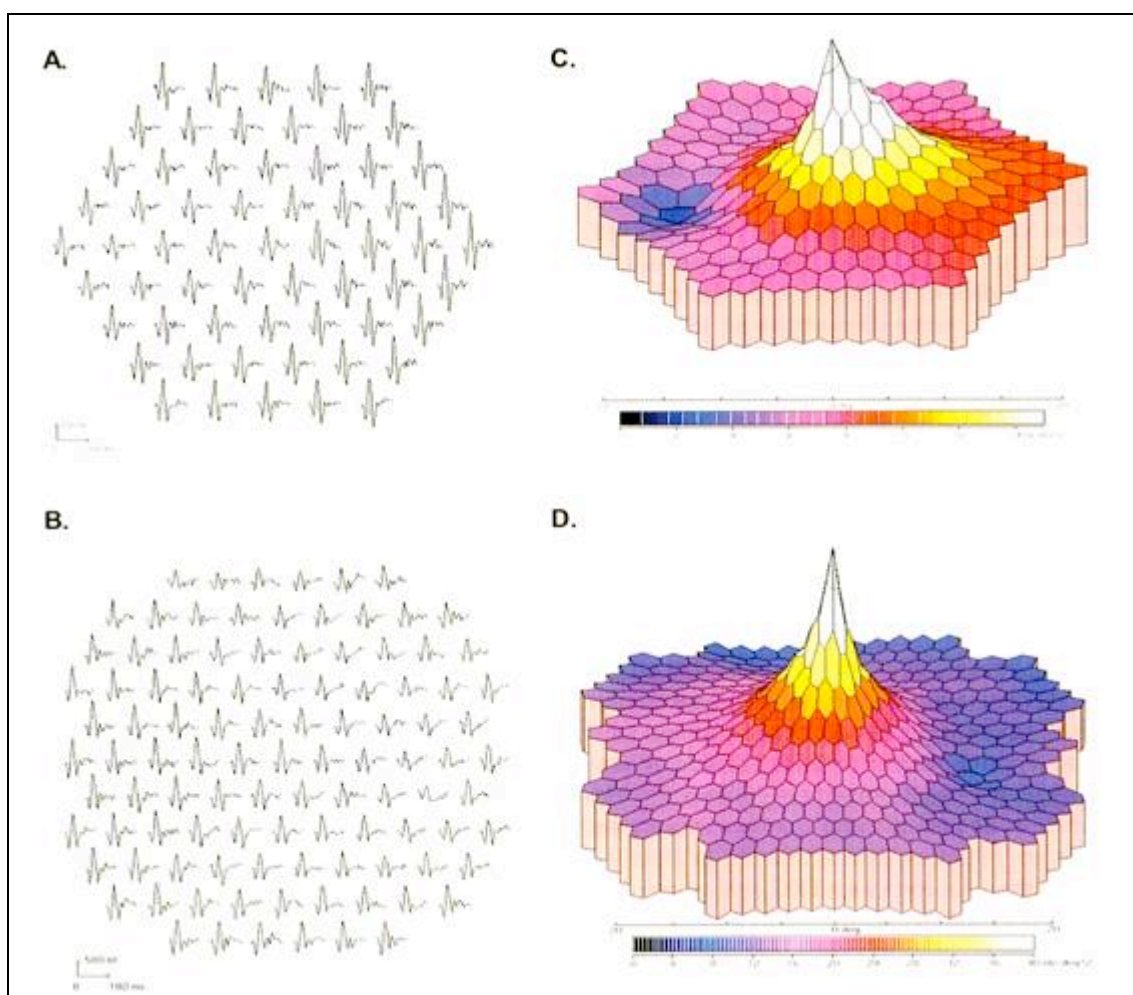
Se puede realizar la prueba de forma monocular o biocular (ambos ojos a la vez) si el paciente tiene una buena fijación con el otro ojo, aunque se debe tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Puede haber desajuste entre los dos ojos y solo se puede realizar si los ojos están bien alineados con el estímulo, que a veces es difícil, como puede ocurrir en un paciente con una foria. Se precisa máxima colaboración por parte del paciente y que mantenga la fijación central durante toda la prueba.

El *método* es parecido al de ERG-G pero con un estímulo y un analizador diferentes (58-60). El estímulo se utiliza una malla de elementos hexagonales blancos y negros englobados en 5 anillos concéntricos, que aumentan de tamaño según su excentricidad.. Estos hexágonos se presentan en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos que alternan de blanco a negro de manera pseudoaleatoria (ver figura 27) y que subtienden  $25^\circ$  aproximadamente en cualquier dirección desde el punto de fijación central cuando éste se mira a una distancia de 30 cm aproximadamente. Es decir, el campo de pantalla debe contener los hexágonos en un diámetro de campo de 40-50 grados (20-25 grados de radio desde el punto de fijación central).



**Figura 27. Representación del estímulo del ERGmf . A la izquierda con 61 hexágonos, 103 en el centro y a la derecha con 241 hexágonos. Extraído del libro de “Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular” Pablo Zaragoza Casares.**

Según los datos anatómicos, estos 25 grados contienen en torno al 23 % del total de los conos en humanos. Normalmente, el tamaño de los hexágonos es escalado, guardando una relación inversamente proporcional al gradiente de la densidad de conos, siendo mayor superficie los hexágonos cuánto más excéntricos, y se selecciona para producir respuestas aproximadamente de la misma amplitud en todos ellos. Cuanto mayor sea el número de hexágonos o elementos utilizados, mayor resolución espacial de la retina obtendremos, pero menor será la relación señal/ruido de las señales focales y mayor será el tiempo empleado para el registro (50).



**Figura 28. Ejemplo de mapas de ondas (arrays) de 61 elementos (hexágonos) (A) y con 103 elementos (B), así como sus densidades de respuestas en 3D asociadas (C y D). Extraído del libro de “Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular” de Pablo Zaragoza Casares.**

Es importante especificar las dimensiones de la zona del estímulo en grados y poder hacer así comparaciones con las imágenes de fondo de ojo y de campo visual. La ISCEV sugiere que la luminancia de los elementos encendidos se fije entre 100 y 200  $\text{cd/m}^2$  y en los apagados sea lo suficientemente baja como para lograr un contraste mínimo del 90%. Con los monitores no CRT (como LCD), los elementos en estado de luz se deben establecer para alcanzar amplitudes del ERGmf razonables y ondas más definidas, por lo que puede requerir mayores ajustes de luminosidad. La luminancia de los estímulos de

luz y oscuridad se debe medir con un calibrador apropiado. Muchas pantallas del monitor no son de un brillo uniforme en toda la pantalla y una variación de más de 15% se considera inaceptable. Algunos sistemas comerciales están equipados para calibrar la pantalla, pero si no lo tienen se debe instar a los fabricantes a dar instrucciones para la calibración de los aparatos.

Las normas internacionales aconsejan filtros de banda pasante de 5-200 Hz.

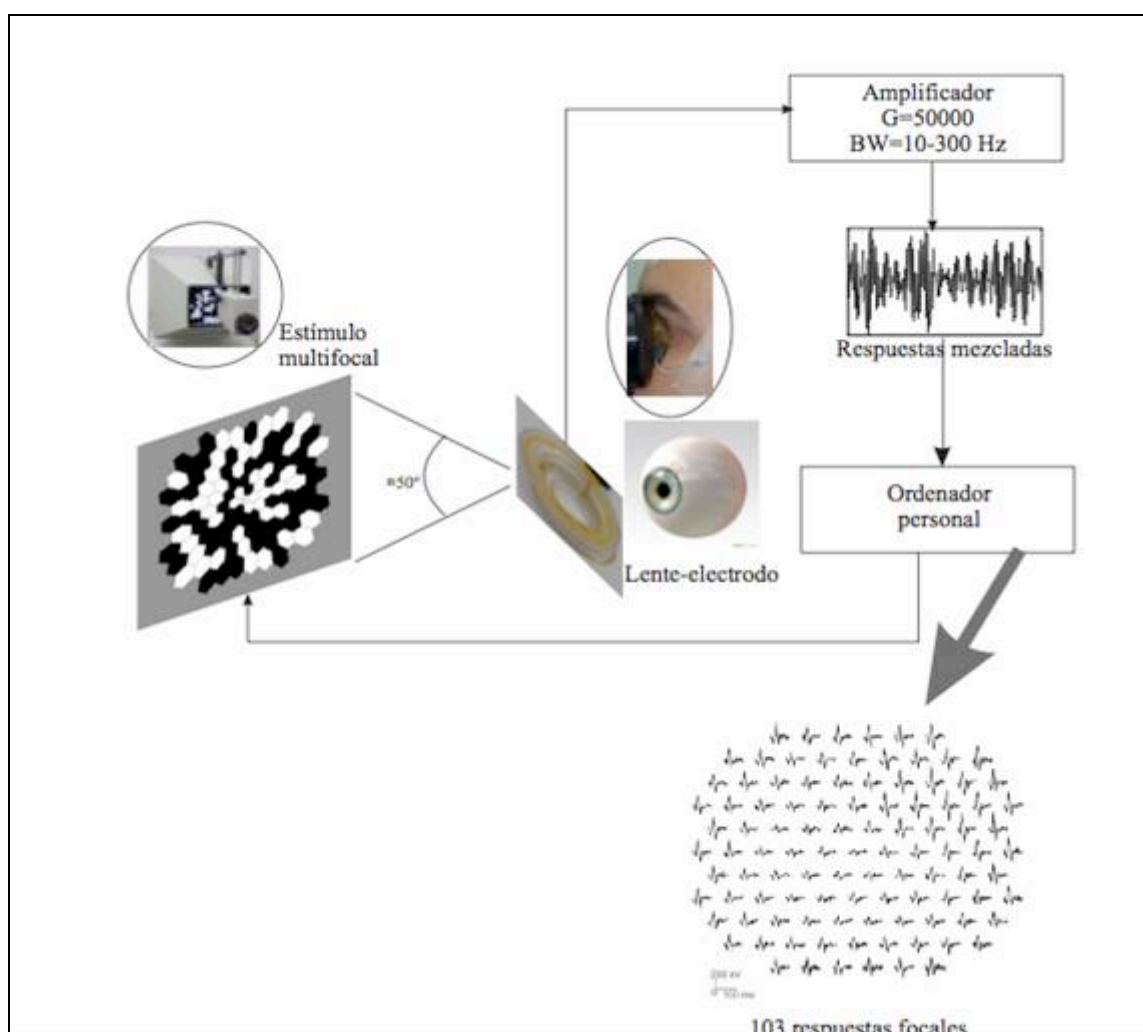
Filtro de paso 3-10 Hz; paso bajo 100-300 Hz.

Se usa un algoritmo estándar (una m-secuencia) para controlar la secuencia temporal de los cambios entre las etapas de oscuridad y luz de los hexágonos del estímulo de la prueba. La elección del número de hexágonos depende de si se precisa una buena resolución espacial, una elevada relación señal-ruido o minimizar el tiempo de grabación. Si se aumenta el número de elementos hexagonales o la disminución de la duración del registro, reduce la relación señal-ruido de las respuestas. Mientras que si se disminuye el número de elementos hexagonales, aumenta la relación señal-ruido, pero reduce la resolución espacial de la prueba.

La duración del registro es de 4 minutos mínimo para 61 conjuntos de elementos hexagonales, o de 8 minutos para 103 conjuntos de elementos hexagonales, para cada ojo. Aunque estos tiempos pueden ajustarse en los laboratorios. El tiempo total de grabación se divide en tiempos más pequeños (por ejemplo de 15-30 segundos) de modo que así el paciente pueda descansar entre los segmentos y también para que un mal registro (por artefacto de ruido o de movimiento) se pueda eliminar y repetir sin perder todos los datos del registro y también poder optimizar los resultados.

El *programa del aparato* analiza y calcula mediante un algoritmo matemático complejo y obtiene una respuesta asociada a cada uno de los hexágonos correspondientes a cada zona de la retina. Por tanto, es importante tener en cuenta que no son respuestas eléctricas de las distintas regiones de la retina, sino que son una señal calculada matemáticamente por el aparato.

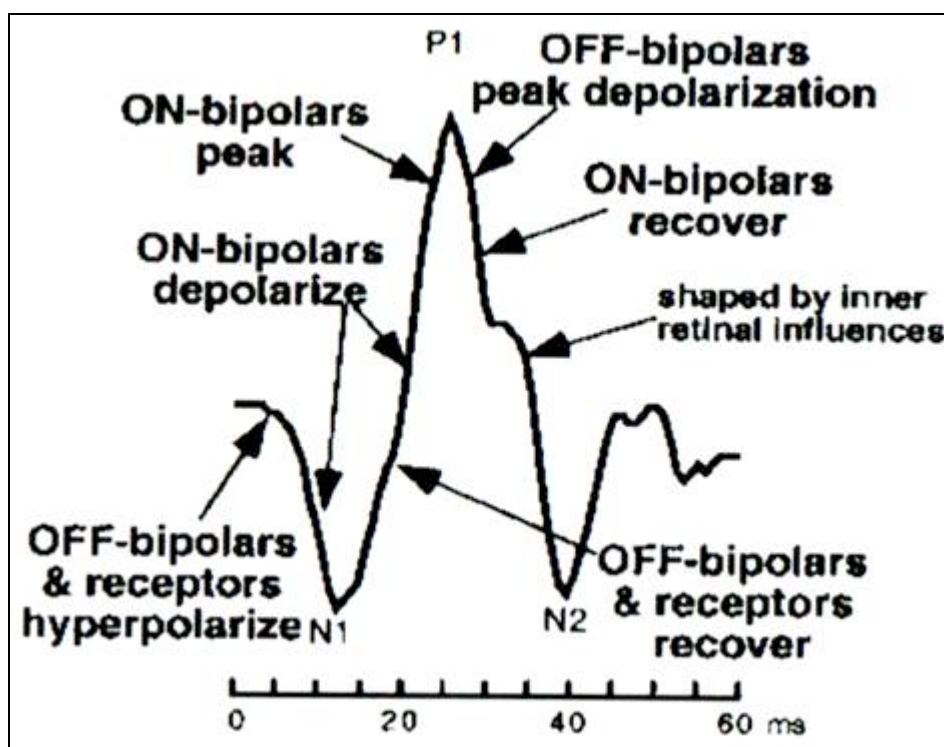
Un esquema del funcionamiento del ERGmf se muestra en la figura 29.



**Fig. 29. Representación esquemática de un Electrorretinograma multifocal.**

La morfología de la onda típica del potencial de respuesta estándar del ERG-mf (también llamada respuesta de primer orden o kernel de primer orden), es una

onda bifásica con una deflexión inicial negativa (N1) seguida de un pico positivo (P1), y generalmente éste pico también es seguido, segundos después, por otra desviación negativa (N2). En la figura 27 se muestra la morfología de esta señal y el origen retiniano de sus componentes. Existe evidencia que N1 incluye contribuciones de las mismas células que contribuyen la onda a del ERG fotópico de campo completo (principalmente los fotorreceptores), y que la P1 incluye contribuciones de las mismas células que originan la onda b y los potenciales oscilatorios (básicamente las células bipolares).



**Figura 30.** Forma de onda típica de una respuesta ERGmf de primer orden y sus orígenes. Extraído del libro de “Aplicaciones clínicas de la electrofisiología ocular” de Pablo Zaragoza Casares.

Aunque la onda sea parecida a la onda del ERG fotópico convencional, las respuestas ERG locales no son potenciales eléctricos directamente evocados de las zonas locales de la retina, no son “respuestas en pequeño de ERG-F” de



las distintas regiones de la retina, sino son extracciones matemáticas obtenidas a partir de la señal registrada por los electrodos. Debido a esto, las designaciones de “onda a” y “onda b” empleadas en el ERG-G no son apropiadas para emplearlas en el ERGmf.

Hasta hace poco los estímulos se realizaban con tubo de rayos catódicos (monitor CRT), pero actualmente están siendo sustituidos por otros dispositivos como pantallas de cristal líquido (LCD). Estas formas alternativas pueden cambiar la forma de la onda y la amplitud, por ello es importante indicar que tipo de pantalla, especificando los detalles del fabricante y el modelo de los resultados. También la frecuencia de las imágenes puede cambiar tanto la forma y la amplitud de la onda. Se ha utilizado una frecuencia de cuadro CRT de 75 Hz de forma habitual (también se ha usado 60 Hz). Sea cual sea la que se emplee se debe determinar unos valores normativos para sujetos normales para esa frecuencia. Al tratarse de una prueba topográfica, en lugar de amplitudes y latencias de la onda, obtenemos la densidad de la respuesta por unidades de superficie retiniana en cada hexágono, expresada en nanovoltios por grado al cuadrado.

La *interpretación de los resultados* sigue dos pasos principales: el primero es examinar las formas de onda en la matriz de seguimiento (o lo que es lo mismo, pantalla básica del ERGmf o mapa de ondas) en busca de variaciones en la amplitud y en los tiempos implícitos, basado en la información clínica disponible (por ejemplo los síntomas del paciente, los campos visuales) (61, 62). El segundo paso es comparar los datos numéricos que muestran amplitudes relativas con los valores de la normalidad que haya establecido el

propio laboratorio. Hay que saber que actualmente es difícil establecer unos valores para “respuestas normales” iguales para todos los laboratorios. Por tanto en los informes se debe aportar suficiente información, como el fabricante del equipo, el tipo de electrodo de registro empleado y comentarios sobre algún artefacto o incidencias surgidas durante el registro, que puedan afectar la fiabilidad de la prueba, tales como la mala cooperación del paciente, la edad (en pacientes muy mayores, la amplitud disminuye), pacientes con ojos muy miopes (también disminuye la amplitud) o la mala corrección refractiva, movimientos de los ojos, inclinación de la cabeza, mala fijación, opacidades de medios, etc... La marca de calibración también deben acompañar a todas la gráficas para así poder hacer comparaciones entre los pacientes y en un mismo paciente en las sucesivas visitas (63-66).

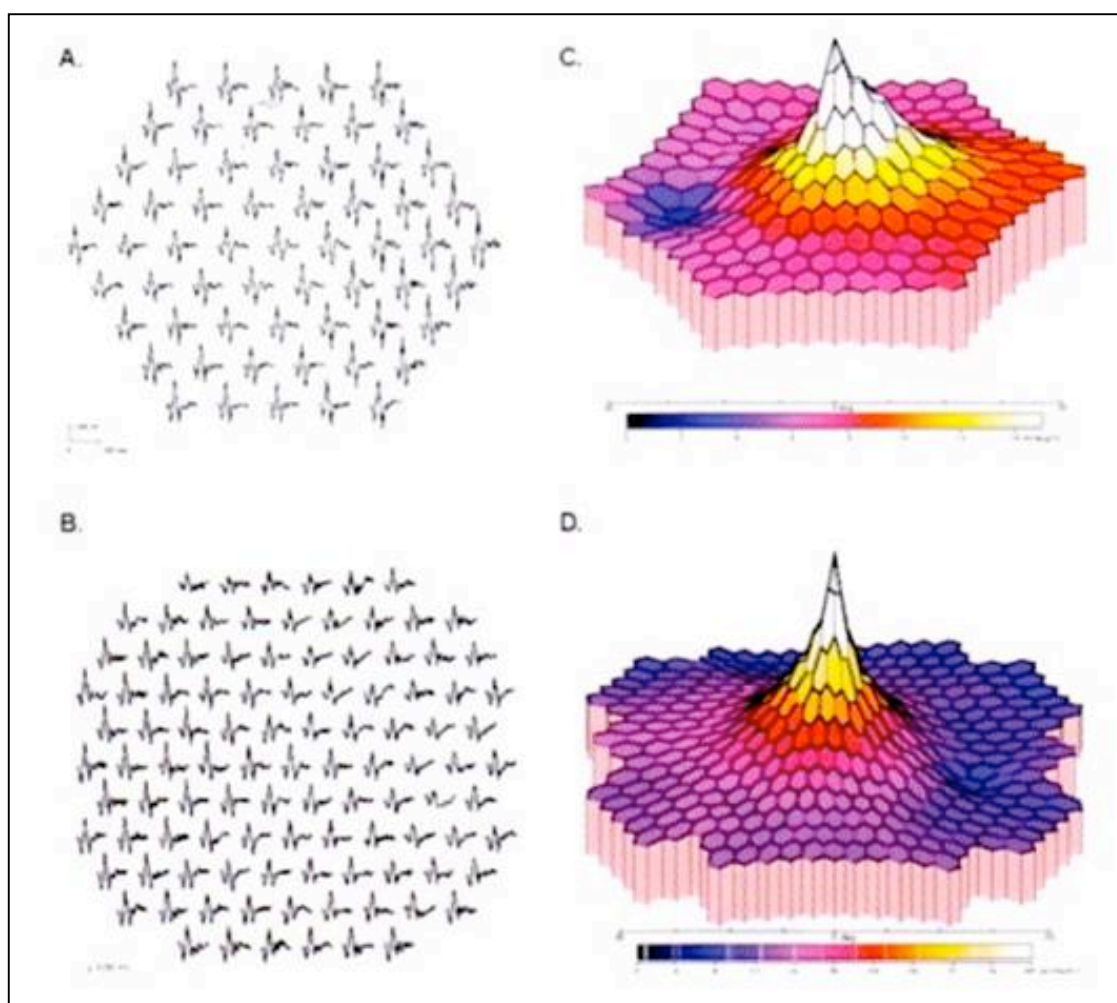
La mayoría de los programas comerciales muestran los resultados en forma de matriz de seguimiento o mapa de ondas (array de trazos) y como gráfica de densidades de respuesta topográfica en 3D en el ERGmf. El mapa de ondas se muestra como una gran variedad de ondas. Es la pantalla básica del ERGmf y siempre se debe incluir en los informes clínicos de los resultados de la prueba. Resulta muy adecuado para visualizar áreas con anomalías y para comparar los resultados ERGmf con los de los campos visuales obtenidos a partir de técnicas de perimetría. Las densidades de respuesta 3D muestran la amplitud por unidad de área en la retina y se obtienen dividiendo la amplitud de cada señal ERG individual entre la superficie de elemento hexagonal al que pertenecen, es decir la intensidad de la señal total por unidad de superficie de la retina. Por ello en la fovea la respuesta por unidad de área es más elevada al ser de menor superficie los hexágonos sobre la misma, apreciándose también

la depresión existente en la zona del nervio óptico por la ausencia de respuesta. Por tanto, la presencia de una depresión clara debido a la existencia y ubicación correcta del punto ciego, generalmente corresponde a que la fijación es buena (constante y central). La ausencia de un punto ciego puede ser por la mala fijación o bien por una pérdida generalizada de la señal por alguna patología. Este tipo de visualización puede ser útil para ilustrar ciertos tipos de patologías y resulta muy cómodo. Pero también presenta varios inconvenientes como perder información acerca de la forma de la onda (y por tanto, las ondas anormales, grandes o retrasadas, pueden formar una imagen 3D normal), retardos de la misma onda, existencia de ruido, etc... También en algunas ocasiones puede verse en algunos registros un pico central en la imagen 3D sin ningún tipo de señal de la retina. La apariencia de la imagen 3D depende de cómo se ha medido la amplitud local. Por estas razones la imagen 3D debe emplearse con visualización simultánea del mapa de ondas (67-70).

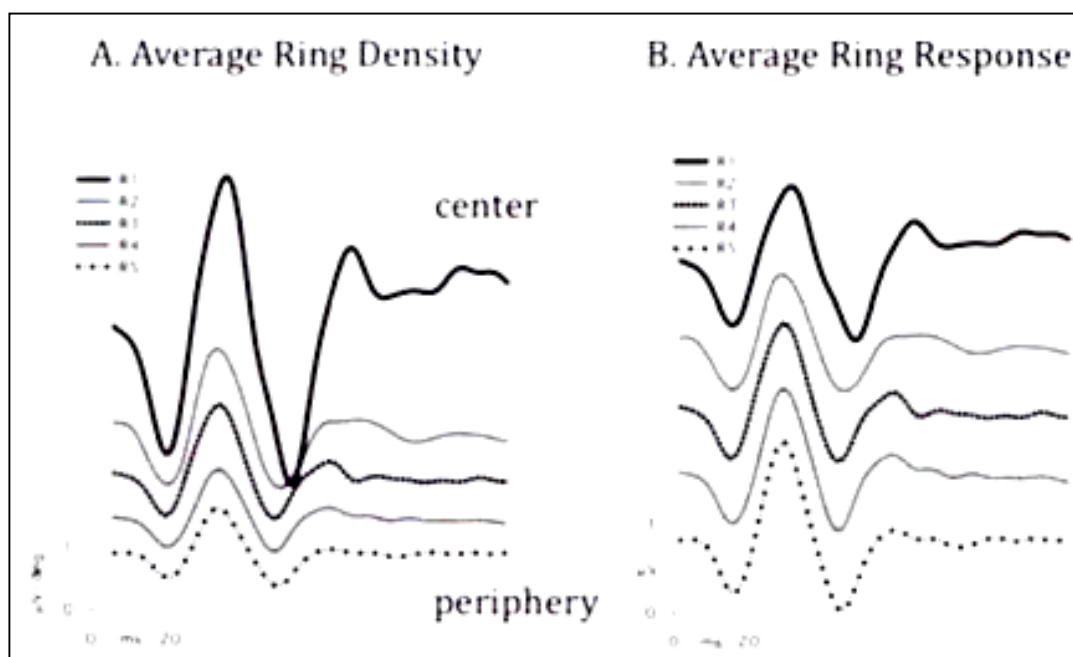
Otras formas comunes de presentación de los resultados son mediante un conjunto de varias señales resultantes de agrupar y promediar los registros por anillos concéntricos alrededor de la fóvea o por cuadrantes: La respuesta del mapa de ondas se puede también representar en 5 anillos sucesivos desde el centro hacia la periferia (conocidos como R1 a R5). El R1 es el anillo foveal y la suma de R1 y R2 representan los 5° centrales de la fóvea. La suma de R1 a R3 recoge los 10° centrales, es decir, el área macular y los tres restantes, el área de la retina hasta los 30° centrales explorados. El uso por anillos concéntricos está recomendado por la ISCEV como una herramienta útil para el resumen de los registros obtenidos. Es útil sobre todo para patologías que producen disfunción de la retina de manera asimétrica. Las respuestas de los elementos

en cada anillo se suman y luego se divide por la superficie total de los hexágonos en el anillo (densidad media) o por el número de elementos en el anillo (respuesta media o promedio). La densidad media del anillo proporciona una medida del tamaño de la respuesta por unidad de área en cada anillo, por ello la respuesta será mayor en la fóvea (donde los conos y las células bipolares son más abundantes). La respuesta media proporciona el promedio de respuesta por elemento de estímulo (hexágono) en cada anillo, que será más o menos constante a través de los anillos porque los hexágonos de estímulo están escalados y proporcionan amplitudes de respuesta aproximadamente iguales. Además de mostrar las variaciones topográficas, también confirma la calidad del registro, importante a la hora de juzgar la validez sobre cualquier variación de los valores de la normalidad. Se deben mostrar con un barrido de 100 ms o más y se puede mostrar como una visión del “campo visual” o “campo retinal”, que deben ser especificados en el mapa de ondas, junto con la anotación del campo de exploración (anchura aproximada en grados) del mapa.

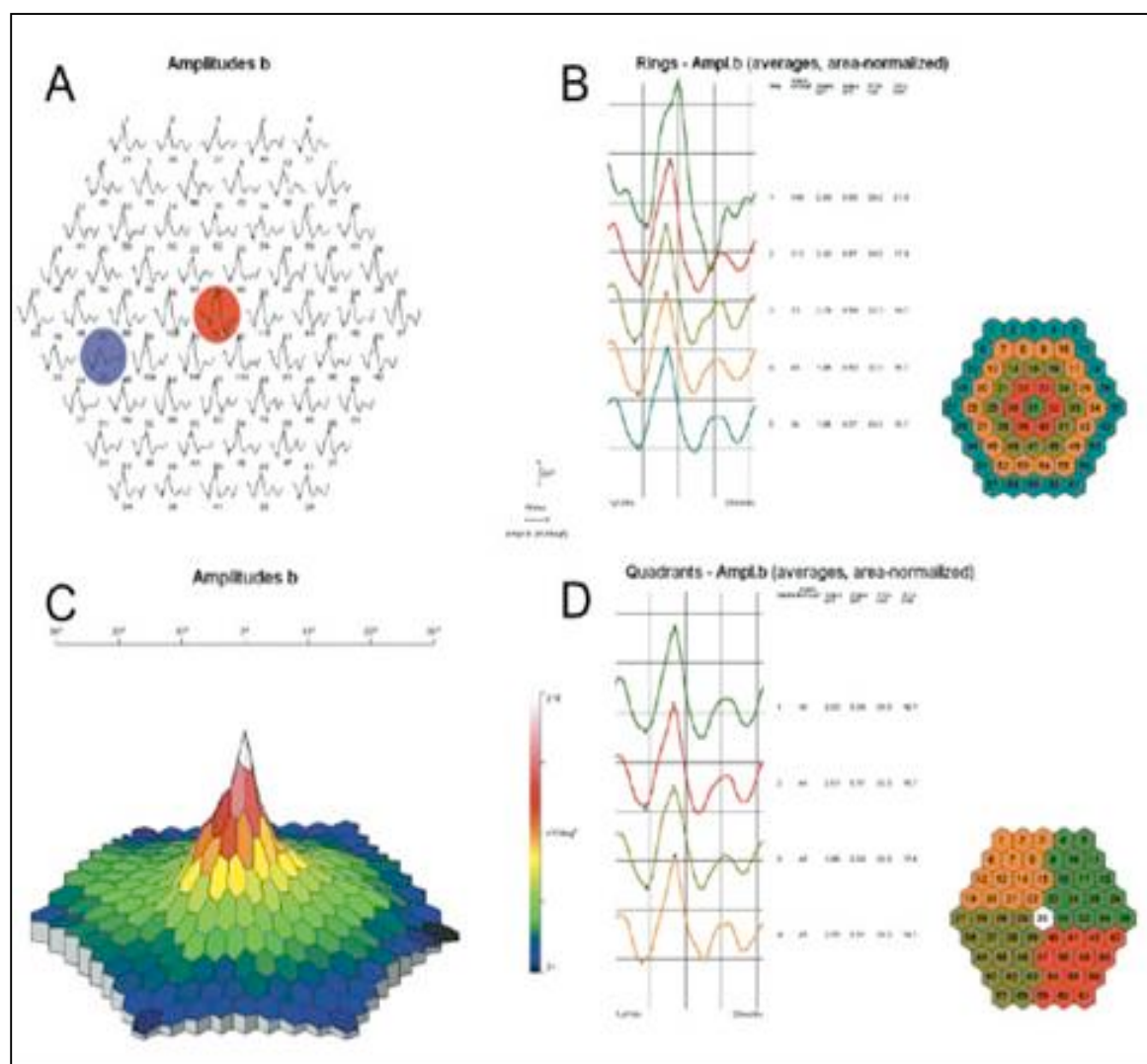
También el mapa de ondas del ERGmf puede ser comparado por otras medias regionales como en grupos promediados de cuadrantes, en zonas hemiretinales o en forma de regiones normales y anormales de ambos ojos. Algunos laboratorios han desarrollado muestras para comparar directamente los mapas de ondas con los campos visuales o con las imágenes de fondo de ojo. Éstos pueden ser muy útiles clínicamente, pero no están estandarizados.



**Figura 31. Arriba: Ejemplo del mapa de ondas del ERGmf con 61 hexágonos con 61 elementos. (Panel A, ojo izquierdo) y 103 elementos (panel B, ojo derecho). C, D. Respuestas 3-D asociadas a los mapas de ondas A y B. Abajo: Respuesta de primer orden del ERGmf. Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**



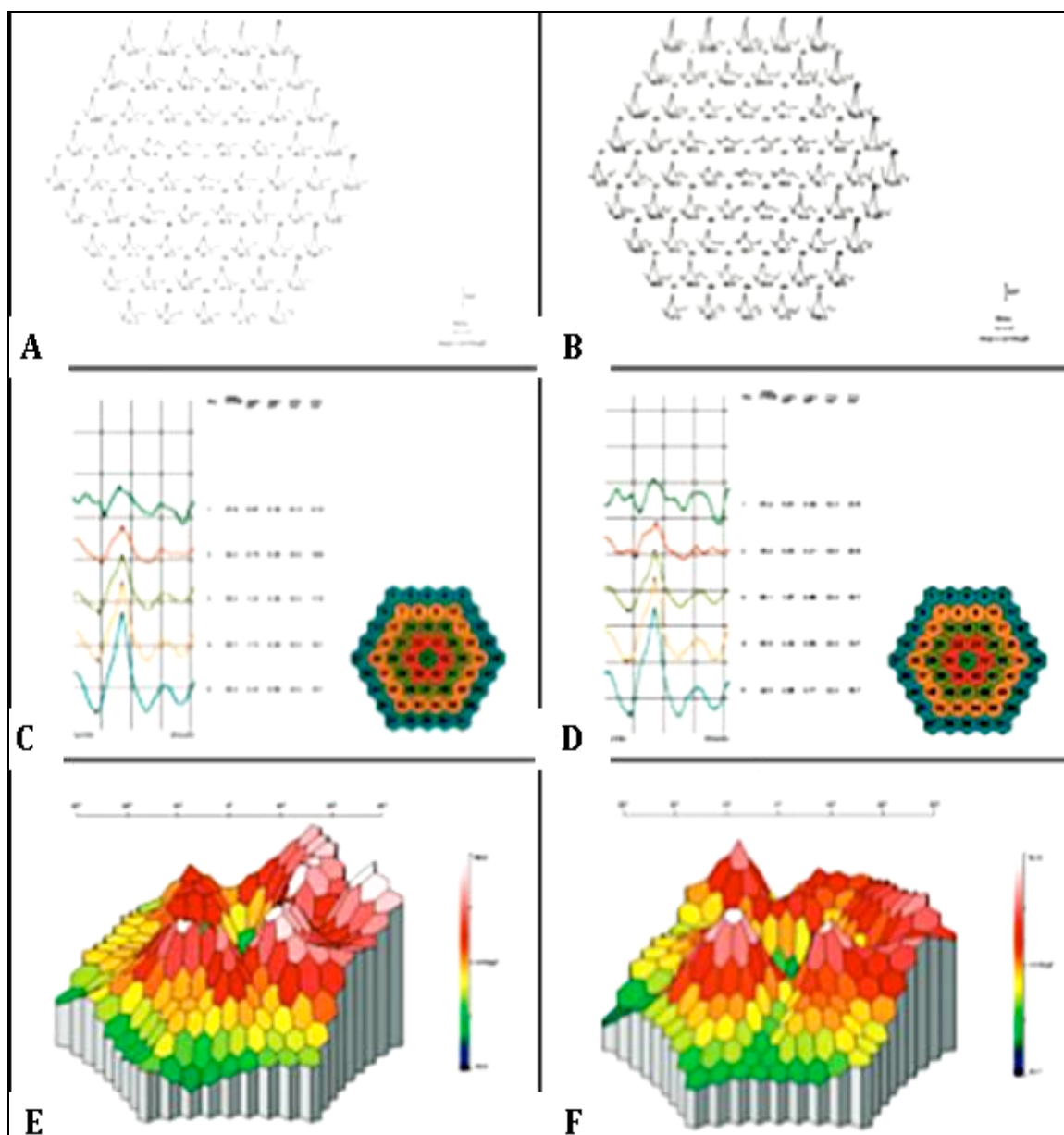
**Figura 32. Respuestas de la figura 3B agrupadas por anillos concéntricos. Representamos la suma de las respuestas en el anillo dividida por el área de hexágonos en el anillo ( $nV/deg^2$ ) (A) o con la respuesta promediada por hexágono por el número de hexágonos (B). Todas las curvas van al anillo central arriba al más periférico abajo. Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**



**Figura 33. Ejemplo de ERGmf normal: Mapa de ondas (A): área central en rojo y mancha ciega azul. Análisis por anillos de las ondas N1 y P1 (B). Representación en 3D de la densidad de la onda P1(C). Análisis por cuadrantes de ondas N1 y P1 (D).**

El principal uso de la ERGmf es detectar variaciones espaciales en las respuestas que localizan daño en regiones discretas de retina (las áreas de la mácula, paramácula o a nivel periférico).

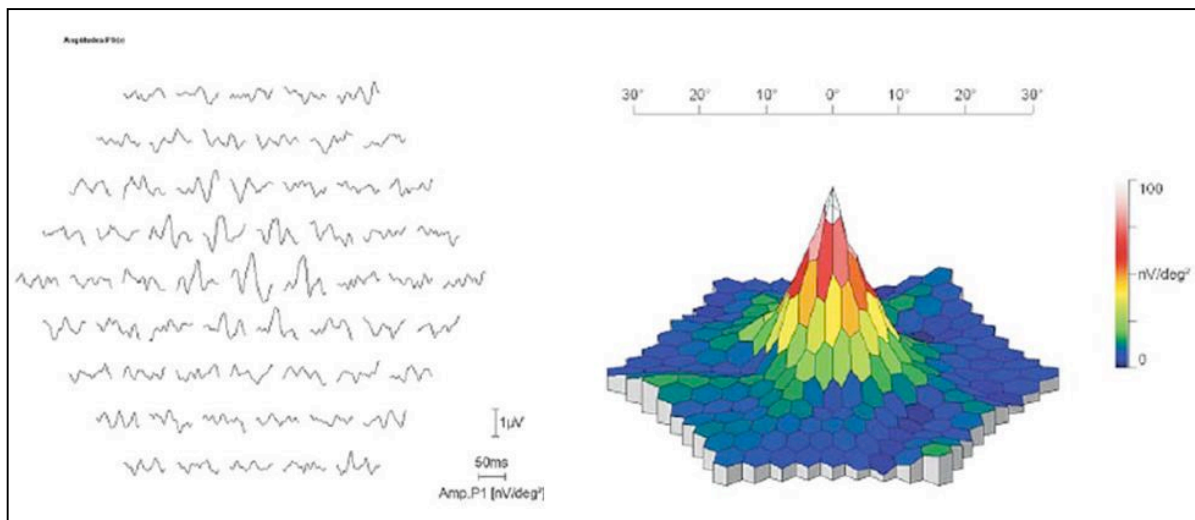
Es útil sobre todo para el estudio de la retina central cuya afectación se manifiesta con problemas de pérdida de señal en las regiones centrales del ERGmf (64-70). Un ejemplo sería la ES, donde en la figura 34 se muestra un ejemplo representativo de los mapas de onda, la respuesta de anillos así como la 3D.



**Figura 34.** ERGmf de un paciente con enfermedad de Stargardt. A y B mapa de ondas donde se observa claramente la afectación selectiva del área macular. C y D: respuestas en anillos donde se muestra una afectación selectiva de los anillos 1 y 2 con preservación de la respuesta de los anillos 4 y 5. E y F: la imagen tridimensional ha perdido el pico central y presenta un aspecto anómalo.

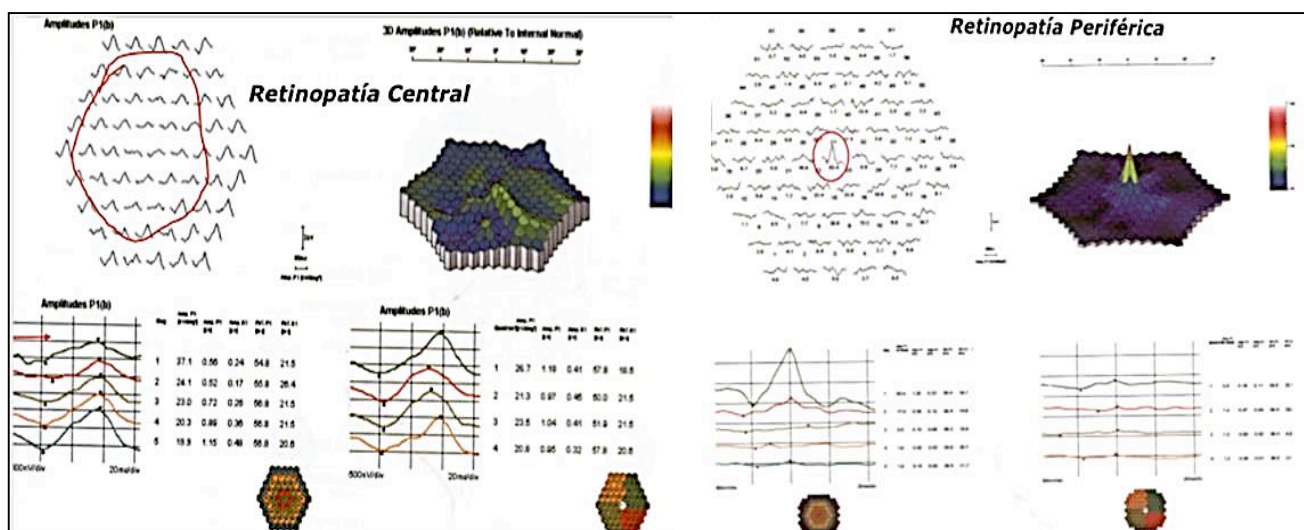


También en la disfunción periférica con conservación de la fovea (como en la RP) encontraremos buena respuesta en el centro con señales débiles o planas en los anillos periféricos del ERGmf (61-63), como se aprecia en la figura 35.



**Figura 35. Ejemplo representativo de ERGmf de un paciente con Retinosis pigmentaria, observando una buena respuesta en la región central y en la región más periférica respuestas más débiles.**

En la maculopatía de ojo de buey (por ejemplo en la retinopatía por hidroxycloroquina) se observará en que la pérdida es mayor en los anillos parafoveales. El daño focal (infarto o daño diabético disperso) muestran zonas de baja amplitud o respuestas planas en las zonas correspondientes a la enfermedad.



**Figura 36. Dos ejemplos de ERGmf de distintas patologías, afectando zona central o periférica de la retina, izquierda y derecha respectivamente. Extraído de V Curso Nacional de Electrofisiología de la Visión. Electrorretinograma. Tipos y aplicación clínica. Dra. Martín Alda, Victoria. Valencia 2015.**

Algunos de los artefactos más frecuentes que solemos encontrarnos en el ERGmf, y que podrían evitarse, son:

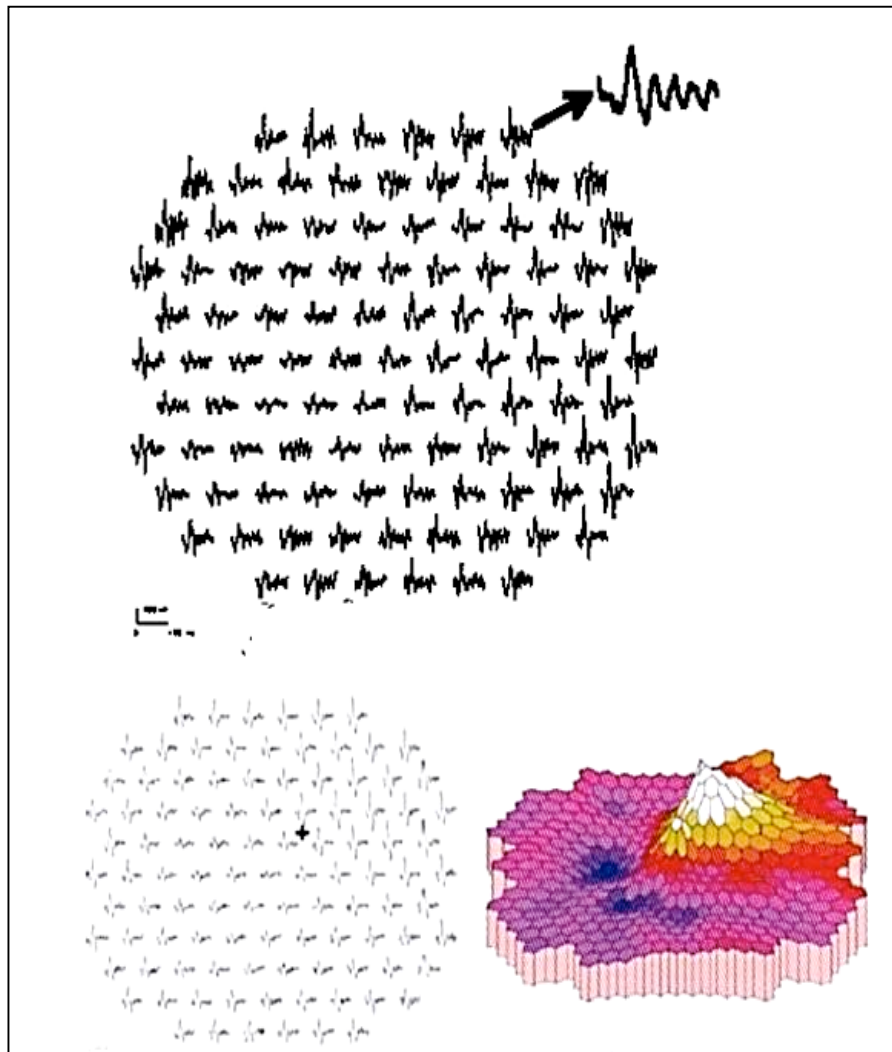
- 1) Un mal contacto de los electrodos de registro,** mala colocación del electrodo de la tierra o fuentes de ruido ambiental pueden causar interferencias en la línea de frecuencia (de 50 o 60 Hz) que alteren las señales del ERGmf. Debe mejorarse el contacto/colocación de electrodos. A veces es necesario el uso de pastas abrasivas para eliminar mejor las impedancias.
- 2) En algunos ojos sanos los mapas de ondas o las imágenes 3D muestran una depresión localizada y a veces una elevación en el lado opuesto.** Puede suceder debido a mala corrección óptica o que el electrodo de la lente de contacto bloquea parte del campo visual de la pantalla. También que el paciente no está bien alineado con el centro de la lente cuando un sistema óptico se interpone entre el ojo del paciente y la pantalla. Para evitar estos errores (que deben diferenciarse de las respuestas patológicas), deben ser

corregidas centrando las lentes y al paciente, controlar la posición de los ojos o realizar una buena corrección refractaria del paciente.

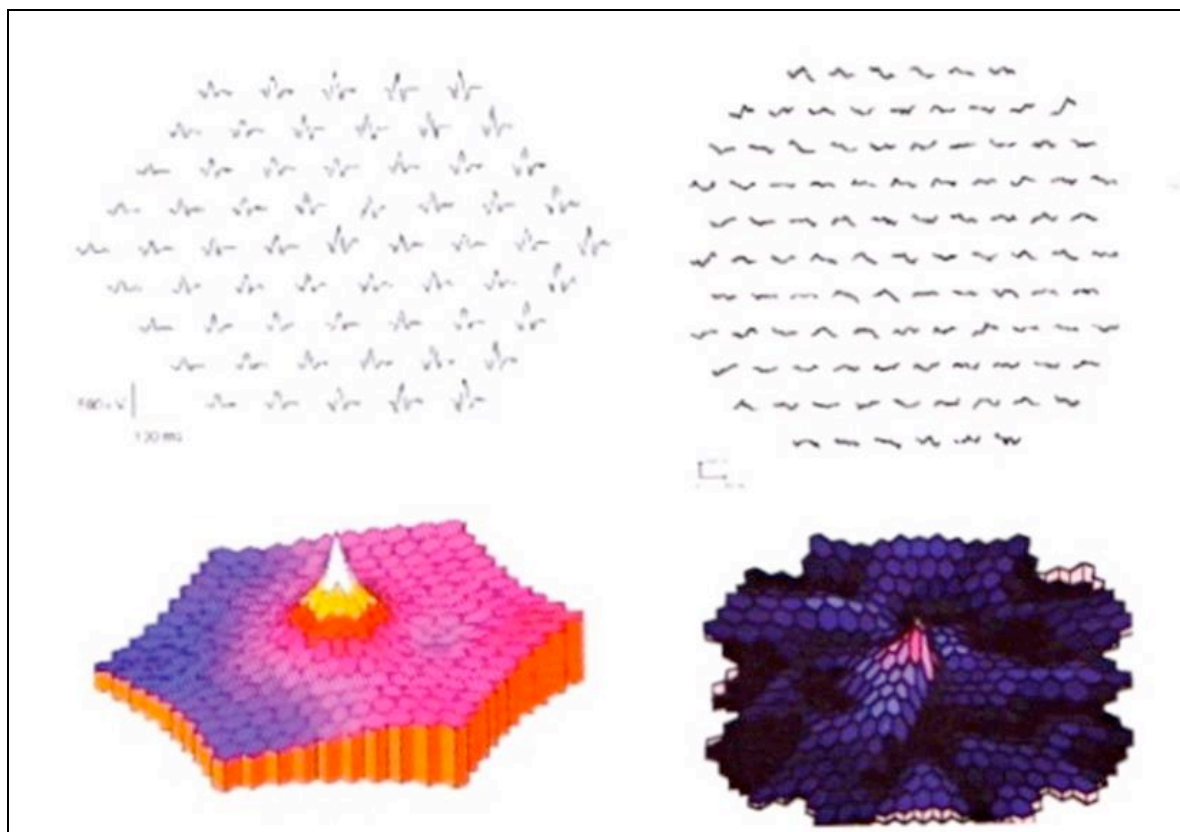
**3) La imagen 3D puede mostrar un pico central erróneo**, incluso cuando no hay señal presente (artefacto de señal débil). Se debe a que la amplitud de la respuesta (señal + ruido) se divide por el área del hexágono. Los efectos del ruido se multiplican en el centro, donde se divide la amplitud global por una pequeña área. Para evitarlo buscaremos en el mapa de ondas cualquier forma de onda reconocible.

**4) Con el promedio y el suavizado se disminuye la resolución espacial** y en ocasiones, no se pueden revelar lesiones pequeñas o mostrar bordes bien definidos de la lesión. Deben evitarse suavizados innecesarios y promediaciones excesivas (no recomendable promedio superior al estándar definido, que es de 17% de cada hexágono colindante).

En las figuras 37 y 38 se muestran ejemplos representativos de ERGmf de estos artefactos.



**Figura 37. Arriba: Artefacto por frecuencias de 60 Hz. Ruido eléctrico. Abajo: Fijación excéntrica en sujeto con visión normal (con fijación excéntrica). Impresiona alteración a nivel central de la retina. Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**



**Figura 38. Izquierda: Error de posición. Derecha: Pico central erróneo. Respuesta obtenido con electrodos de contacto corneal (lentes) sumergidos en un vaso de agua. No debería haber respuesta pero la imagen 3D muestra un pico central porque el nivel del ruido se divide por el área del estímulo. Extraído del libro de Recomendaciones para la realización de Potenciales Evocados, de la Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.**

### 1.3.2. AUTOFLUORESCENCIA DEL FONDO DE OJO

#### (Fundus Autofluorescence -AFI)

Es una técnica rápida no invasiva, que se realiza sin contacto directo, que evalúa la función del EPR (71, 72). Las estructuras oculares que tienen autofluorescencia (capacidad de emitir fluorescencia después de ser estimulado por energía de excitación) son el epitelio y endotelio corneales, el

cristalino, los pigmentos de la mácula y del EPR, las drusas del nervio óptico y los depósitos en el EPR en algunas enfermedades (como la enfermedad de Best). La AFI se puede visualizar utilizando “outer leaf break” (OLB) con excitación con láser azul (488 nm) y un filtro de barrera de 500nm para aislar la luz de las otras estructuras autofluorescentes oculares ( figura 39 y 41).

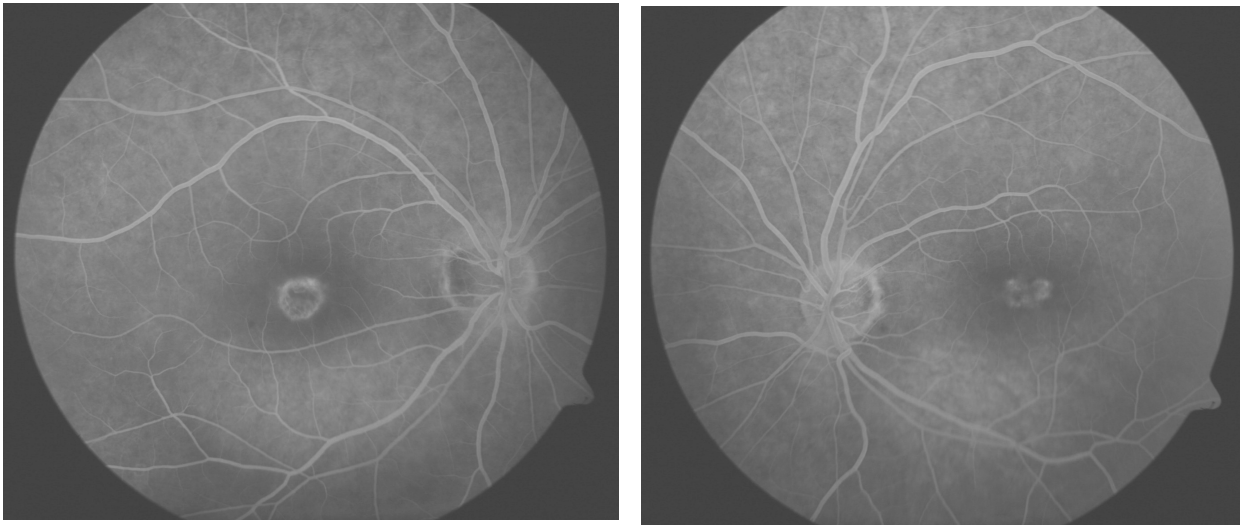
Mediante el análisis de estas imágenes obtenidas, podemos evaluar la acumulación de lipofucsina y por tanto de las alteraciones del EPR. Por ejemplo, las áreas con pérdida de lipofucsina (atrofia en el EPR) aparecen como áreas de color más oscuro en el AFI. Alrededor de esta zona oscura existe un anillo de autofluorescencia elevada que es debido a la lipofucsina (73, 75).



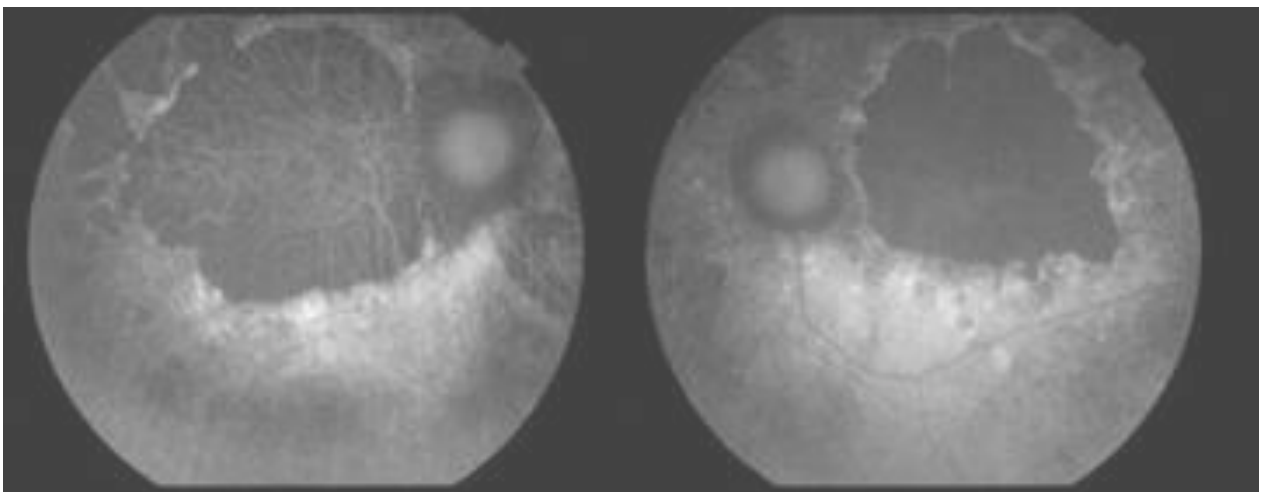
**Figura 39. Imagen de fondo de ojo mostrando la autofluorescencia.**

**Extraído de:**

**<http://www.ofthalmologiaglobal.com/images/autofluorescencia/autofluorescencia%20maculopata%20seca.jpg>**



**Figura 40. Imágenes de fondo de ojo mostrando la AFI en un paciente con distrofia retiniana (Enfermedad de Stargardt). Cedido Dr. Gallego-Pinazo.**



**Figura 41. Imágenes de ambos fondo de ojo mostrando la AFI en un paciente con distrofia retiniana (Enfermedad de Best). Cedido Dra. Lopez-Gálvez.**

### **1.3.3 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA**

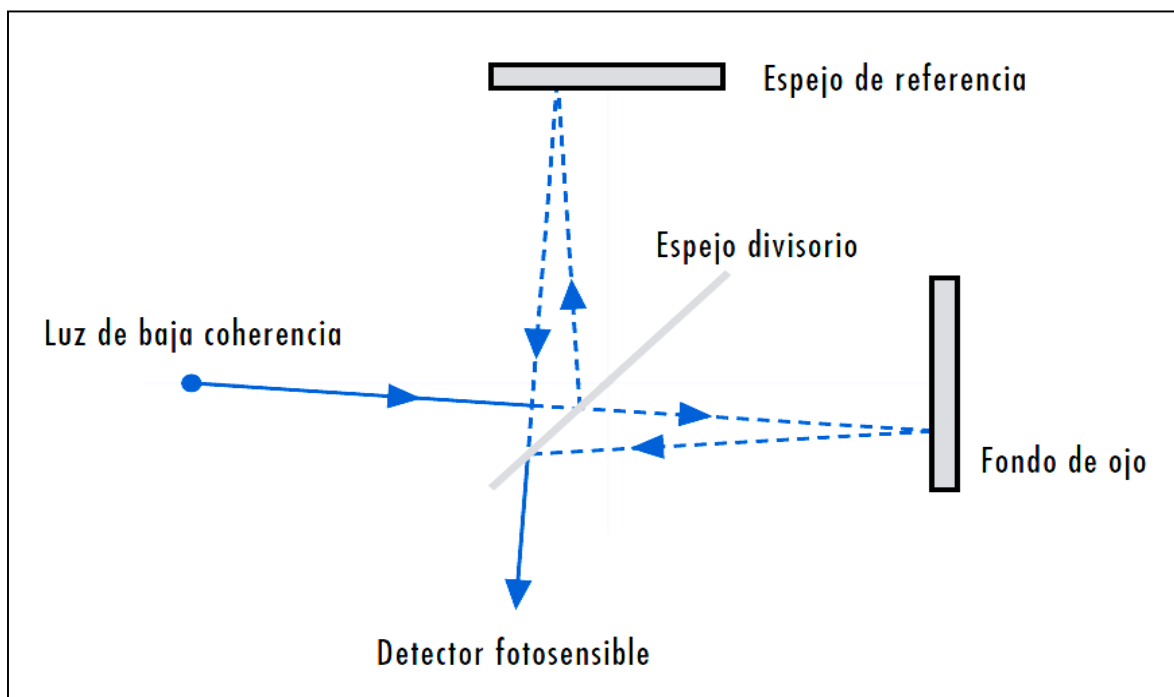
#### **(Optical Coherence Tomography - OCT)**

La técnica de la interferometría láser se desarrolló en los años 80 en el Massachusetts Institute of Technology de Boston (Massachusetts, USA) y desde entonces sus múltiples aplicaciones se han extendido sobre todo en oftalmología. El aparato permite obtener imágenes con alta resolución del espesor de la retina y de las capas de la misma. Lo más útil es su aplicación no invasiva e incruenta, como una prueba rápida y relativamente fácil. Se basa en las aplicaciones de luz reflejada durante la visualización. La imagen obtenida es bidimensional con una escala de color arbitraria de la luz dispersa, procedente de diferentes capas de la retina. De forma análoga al modo B ecográfico y la visualización mediante radar. La diferencia es que la OCT utiliza la reflectividad óptica (interferometría de baja coherencia), en lugar de la reflectividad acústica o de radio. Con el uso de la luz (en lugar del sonido), mejora la resolución y también la velocidad es mucho mayor (76-80).

Un cuerpo es capaz de emitir luz debido a los cambios en la estructura de sus átomos. Los átomos se pueden encontrar en dos estados diferentes: excitación y otro fundamental. En estado de “excitación” los electrones ubicados en la órbita más próxima al núcleo se desplazan hacia una órbita más alejada pasando de un nivel de energía inferior (el estado fundamental) a un nivel superior (estado excitado). En estado excitado, los electrones son inestables, por lo que pronto vuelven al estado fundamental, liberando energía en forma de



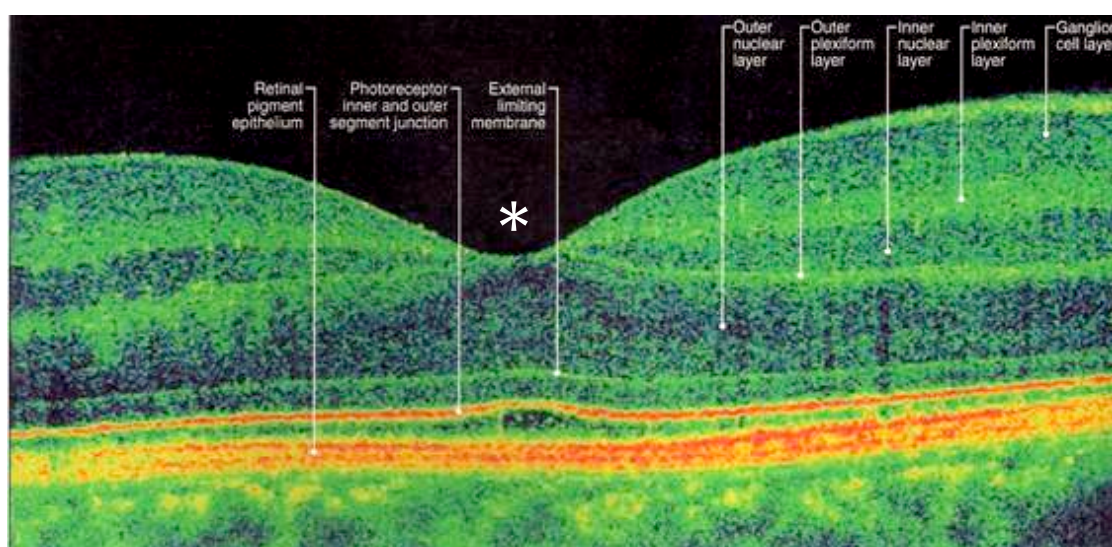
un fotón (diferencia que hay entre la energía del estado fundamental y la del estado excitado). Al final lo que se produce es una transferencia electrónica que puede ser de forma espontánea o inducida. En la forma espontánea los saltos de electrones de una órbita a otra se dan de forma anárquica y el resultado es una luz incoherente, como la que recibimos del sol o de las fuentes de iluminación artificial. En la forma inducida los electrones que han sido excitados dan lugar a una luz llamada “coherente”, de una determinada longitud de onda, es decir, monocromática, cuyas ondas viajan paralelas las unas con las otras y con poca tendencia a diverger. Para ello es necesario que sean excitados la totalidad de los electrones del material escogido para emitir luz. Por lo tanto, la OCT utiliza luz coherente que permite la adquisición de imágenes que pueden ser interpretadas posteriormente (81-86).



**Figura 42. Dibujo esquemático del funcionamiento del interferómetro láser.**

Los tomógrafos de primera y segunda generación producían imágenes transversales de la retina con una resolución axial (profundidad) aproximadamente de 12-15  $\mu\text{m}$ . Sin embargo los tomógrafos actuales ofrecen una resolución de 8-10  $\mu\text{m}$ , que es al menos 10 veces mejor que la ecografía. Actualmente se dispone de tecnología del dominio Fourier, o dominio espectral (SD), que permite mejorar más aún la visualización. Ofrece una mejoría de la velocidad de 100 veces respecto a los actuales tomógrafos de OCT de dominio temporal (TD). Esto reduce de forma importante el artefacto de movimiento. Además el tiempo de rastreo más rápido permite rastrear una zona mayor y ofrece un registro más preciso de las imágenes. (87-90)

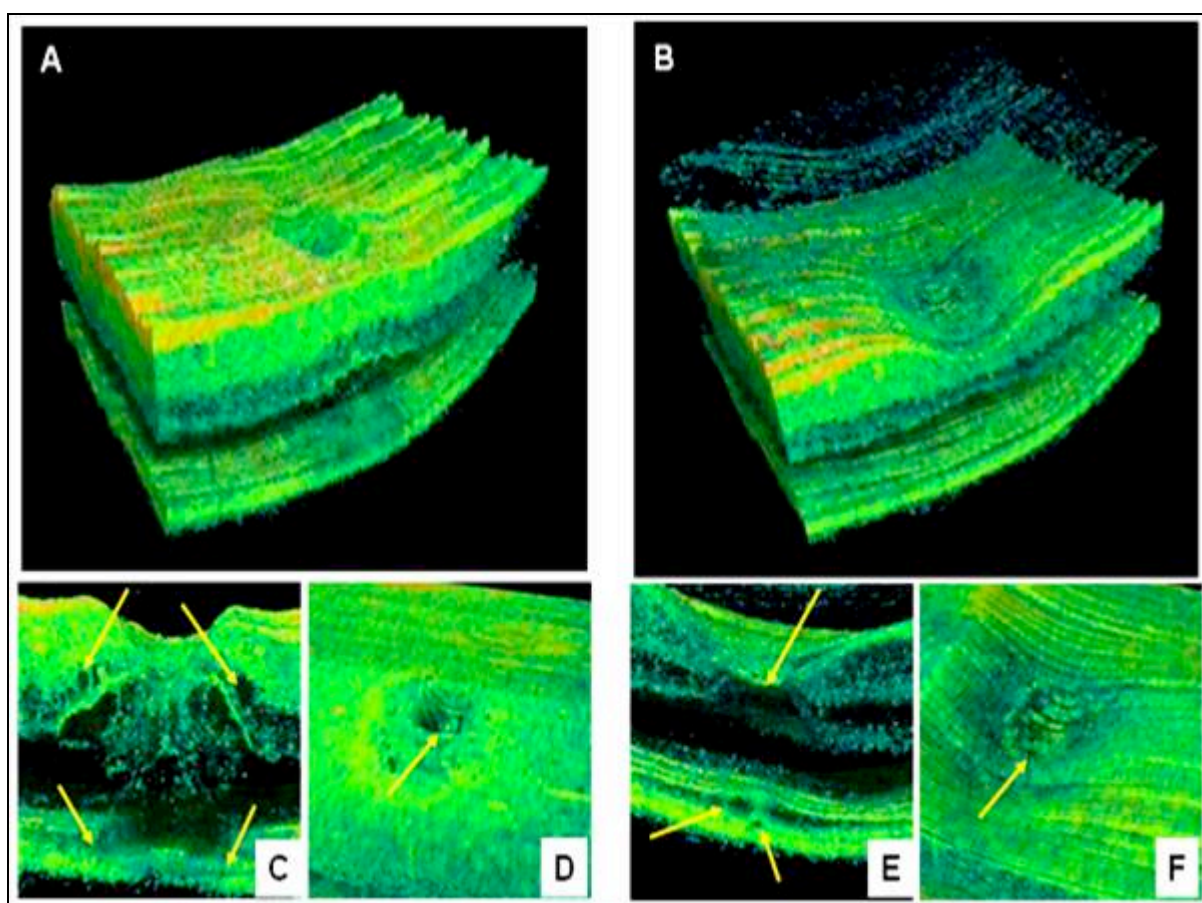
Las imágenes transversales que se obtienen (tomogramas) en corte único de OCT de la retina tienen un aspecto similar a las piezas histológicas (por ello también conocidas como “biopsias ópticas”). (figura 43)



**Figura 43. Imagen de la sección transversal de retina mediante OCT en la que se pueden apreciar todas las capas retinianas. Está centrada en la mácula (asterisco). Extraído de: [http://www.aashirwadeyecare.com/images/retina\\_clip\\_image008.jpg](http://www.aashirwadeyecare.com/images/retina_clip_image008.jpg)**

Los tejidos con mayor reflectividad (como el EPR), aparecen con colores más brillantes (rojo-blanco) y las estructuras menos densas, (como el vítreo y el líquido intrarretiniano) aparecen con colores más oscuros (azul-negro). La OCT es útil para diferenciar los agujeros maculares laminares de los pseudoagujeros y de los agujeros maculares de grosor completo (91, 95). También se utiliza para el diagnóstico de síndrome de tracción vitreomacular, diferenciar el edema macular diabético relacionado con la tracción y monitorizar la evolución de la coriorretinopatía serosa central. También es útil en la decisión terapéutica en la degeneración macular relacionada con la edad y evaluar la presencia de líquido subretiniano sutil (que no es visible con AFI). La OCT también puede obtener un mapa de grosor retiniano (96-100). El programa detecta automáticamente los límites interno y externo de la retina y produce un mapa topográfico en escala de color arbitraria (las áreas de mayor engrosamiento aparecen con colores más brillantes y las áreas de menor engrosamiento aparecen con colores más oscuros). También se puede obtener una evaluación del volumen macular a partir del mapa del grosor de la retina y por ello, con el seguimiento de las diferencias de volumen retiniano con el paso del tiempo, el médico puede ver la eficacia del tratamiento del paciente).

La OCT de dominio temporal (OCT TD) produce mapas de grosor retiniano a partir de cortes radiales 6x6 mm centrados en la fóvea, con interpolación entre las líneas de los cortes, para producir un mapa de la mácula. Sin embargo la OCT de dominio Fourier permite visualizar toda la mácula debido a la mayor velocidad de rastreo y la mayor exactitud de las mediciones de grosor y del volumen. También permite mejorar el registro, por lo que actualmente es posible visualizar la misma zona de una visita a otra.



**Figura 44. Serie de imágenes tridimensionales de la sección transversal de la retina obtenidas mediante exploración OCT.**

*Extraído de:*

[http://www.zmpbmt.meduniwien.ac.at/uploads/pics/Three\\_dimensional\\_Retinal\\_OCT\\_-\\_Figure\\_4\\_01.png](http://www.zmpbmt.meduniwien.ac.at/uploads/pics/Three_dimensional_Retinal_OCT_-_Figure_4_01.png)

Durante los últimos diez años hemos asistido a un exponencial desarrollo en las técnicas para visualizar el segmento posterior ocular. La OCT de dominio tiempo ha sido reemplazada por la OCT de dominio espectral que ofrece mayor resolución ( $1\ \mu\text{m}$  to  $3\ \mu\text{m}$  de resolución axial en el caso de SD-OCT vs  $10\ \mu\text{m}$  de resolución axial con el TD-OCT) y además las posibilidades de las imágenes en 3D. Las imágenes retinianas “in vivo” pueden ser correlacionadas con los hallazgos histopatológicos.

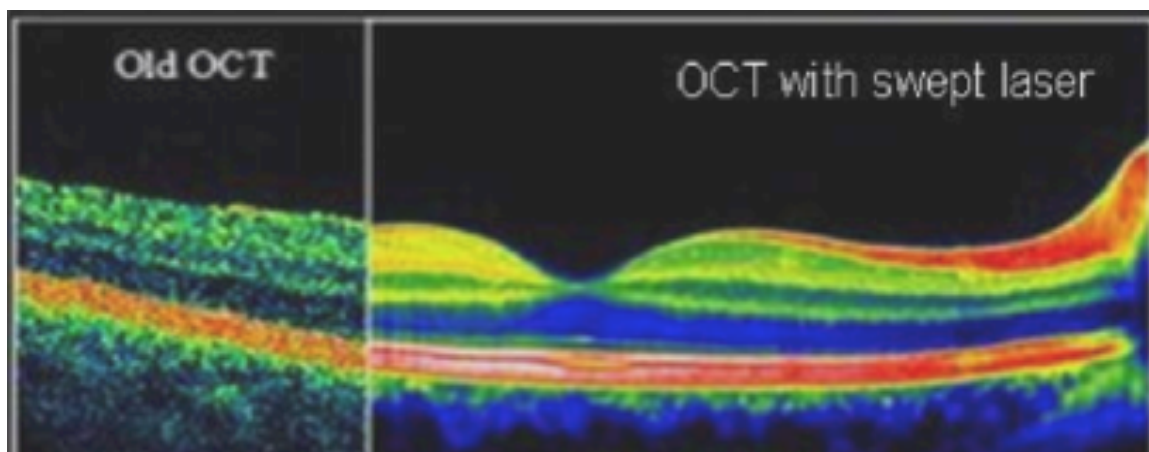
No obstante, poco a poco las exigencias de los usuarios frente a los actuales sistemas de OCT han demandado mejoras en diversos aspectos. Uno de estos retos ha sido poder visualizar la coroides.

Teniendo en cuenta que la resolución OCT es más pronunciada cerca de la línea de demora cero, Spaide y Curcio (101) revelaron que la inversión de la imagen SD-OCT, aproximando así la coroides a la línea de demora cero, hacía posible visualizar la coroides.

El sistema Swept Source OCT (SS-OCT; DRI-OCT, Topcon Japón) es uno de los últimos sistemas de imágenes de retina y coroides. Con el fin de superar la dispersión por el EPR, se adoptó una longitud de onda más larga para esta nueva tecnología (1050 nm frente a 840 nm en SD-OCT) y se le dotó de fotodetectores en lugar de cámaras CCD, lo que condujo a un nuevo aumento de resolución (1 m). La velocidad de escaneo en los instrumentos de swept source es el doble que la de los dispositivos SD-OCT (100 000 A-scan / seg en comparación con 50000 A-scan / seg), lo que permite una más rápida adquisición de B-scan, y a su vez permite obtener de campo amplio B-scans (12 mm vs 6-9 mm con convencional SD-OCT) y una más precisa formación en 3-D de las imágenes del vítreo, la retina y la coroides (101-104). En la figura 45 se muestran imágenes representativas de ambos modelos.

Este nuevo sistema de swept source SS-OCT confirma anteriores datos histológicos que describían que la estructura de la coroides se compone de múltiples capas que van desde la membrana de Bruch más interna a la coriocapilar, la capa Sattler (capa de vasos sanguíneos de diámetro medio), la

capa de Haller (capa más externa de la coroides que consiste en mayor diámetro de los vasos sanguíneos), y por la supracoroides.

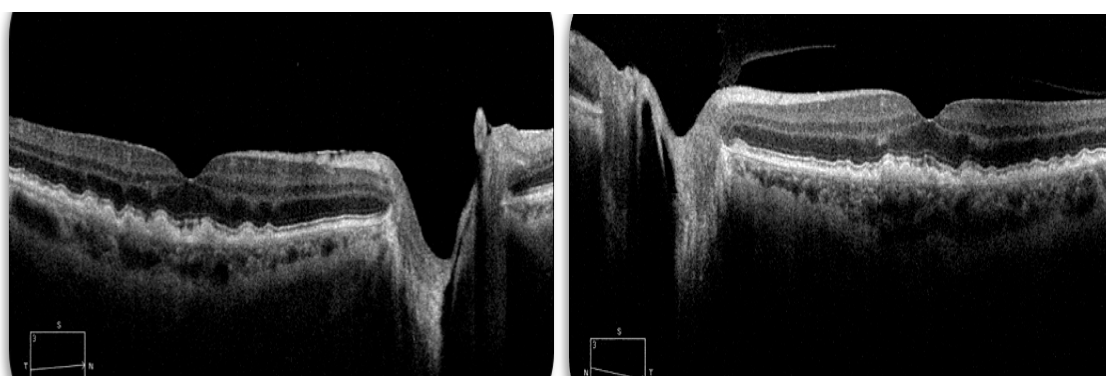


**Figura 45. Comparación de imágenes retinianas obtenidas de los sistemas clásicos de OCT y el sistema Swept Source de Topcon ®.**

Por lo general, detrás de la supracoroides -una línea hiperreflectiva que indica el límite coroidoescleral- se puede ver la esclerótica de reflectividad disminuída. También pueden apreciarse los vasos que se pueden ver a través de la esclerótica. Además, una estructura lineal hiperreflectiva entre la lámina y la supracoroides también se ha podido visualizar y se le ha denominado como el espacio supracoroideo que no había sido visualizado mediante técnicas convencionales anteriormente en casos de normalidad.

Por otra parte Heidelberg Engineering/Bloss ha desarrollado el Spectralis. Este aparato ha mejorado las anteriores OCT integrándola con un oftalmoscopio confocal de barrido láser (cSLO) cuya combinación ha implementado de forma ostensible las capacidades de captación de imágenes retinianas como TruTrack™ (eye tracking), and BluePeak™ (autofluorescencia de láser azul).

Entre los detalles anatómicos mejorados está el escaneo automático y la medición de 1 micra y re-escaneo automático en el seguimiento son los beneficios directos de TruTrack™ seguimiento de los ojos y la imagen activa de haz dual simultánea. Estas dos tecnologías se encuentran en el núcleo de la plataforma de productos SPECTRALIS. Más detalles de la imagen mejorada vienen del sistema Heidelberg Noise Reduction™ (figura 46), que mejora las imágenes como la reducción de ruido Dolby® mejora el sonido grabado. Medir el cambio con 1 micra de reproducibilidad es posible con AutoRescan™, que coloca automáticamente las exploraciones de seguimiento precisamente en el mismo lugar.



***Figura 46. Imágenes retinianas y coroideas obtenidas mediante el OCT Spectralis de Heidelberg Engineering®, de un paciente con DMAE seca en ambos ojos. Cedita por el Dr. Gallego-Pínazo***

La tecnología más avanzada ha derivado en un nuevo sistema de diagnóstico de las enfermedades de retina, el análisis de imágenes multimodales obtenidas mediante las exploraciones complementarias de las que hemos hablado en esta sección.

El propósito de este trabajo ha sido analizar el potencial diagnóstico de las dos técnicas exploratorias, la ERGmf y la SD-OCT para conseguir diagnósticos mas precisos y tratamientos más precoces, si cabe, en los pacientes con distrofias retinianas.



## **2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**



Las distrofias retinianas constituyen una de las causas más importantes de pérdida de visión en todo el mundo. No hay tratamiento para estas enfermedades, de manera que el diagnóstico precoz es esencial para favorecer el pronóstico visual, y poder identificar tanto la extensión como la profundidad de las lesiones y sus características etiopatogénicas (13-15, 20-22, 29).

Este tipo de enfermedades son causa de pérdida de horas laborales, problemas socioeconómicos y personales por lo que los pacientes afectados se enfrentan a su enfermedad y están expuestos a perder la visión y la calidad de vida relacionada con la visión, debido a la ausencia de un tratamiento específico efectivo.

La OCT y la ERGmf han irrumpido en oftalmología con un gran potencial para obtener información fundamental de las características morfológicas y funcionales de la retina que no puede ser adquirida por otras vías. Mediante la exploración neurofisiológica con ERGmf se obtiene información objetiva de la función de la retina, permitiendo con ello promover un diagnóstico precoz, esencial para el futuro de los pacientes. Sin embargo es difícil integrar los resultados obtenidos de ambas técnicas.

El análisis multimodal de imágenes retinianas obtenido mediante integración de las técnicas que evalúan la estructura y función es el mejor abordaje de las distrofias retinianas, tanto para lograr un diagnóstico certero como para retrasar la evolución de la enfermedad de la forma más apropiada para cada caso.



### **3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**



Las distrofias retinianas no tienen tratamiento. En la actualidad el principal objetivo es identificarlas de forma precoz para intentar demorar la pérdida de visión de los pacientes afectados.

Los nuevos avances en biotecnología han favorecido la aparición de técnicas exploratorias del sistema visual que aportan un nivel excelente de información para el diagnóstico y pronóstico, así como al monitorización del tratamiento de las enfermedades retinianas. Destacan entre estas técnicas, ERGmf y la SD-OCT. Ambas están sujetas a avances continuos por lo que cada vez son más útiles en oftalmología y en neurofisiología (28, 29,37, 42, 53, 57, 59, 67, 68).

La exploración mediante el ERGmf (muy sensible a las alteraciones de los fotorreceptores y capaz de identificar la extensión de lesiones incluso antes de que aparezcan las lesiones clínicas), se ha demostrado muy útil en pacientes con diversas enfermedades oculares (46, 49, 50, 58, 60, 70).

En cuanto a la exploración mediante la SD-OCT ha permitido avanzar en el conocimiento de la morfología de la retina y de las patologías retinianas, favoreciendo el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento más adecuado (52, 55, 57, 66).

Nos planteamos si la utilización de las dos técnicas ERGmf y SD-OCT de forma consecutiva podrían aportar una nueva estrategia diagnóstica para los pacientes con distrofias retinianas.





## **4. OBJETIVOS**



#### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL:**

Determinar las posibilidades de correlación entre las neuroimágenes obtenidas del ERGmf y OCT en las distrofias retinianas para alcanzar un diagnóstico precoz que ayude a identificar y tratar a estos pacientes.

#### **4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

1) Recoger y analizar los datos demográficos, características de los pacientes, factores de riesgo y antecedentes personales y familiares en relación a la las distrofias retinianas.

2) Realizar el examen oftalmológico de los pacientes con distrofias retinianas mediante las siguientes exploraciones:

2.1. Examen de la AVMC.

2.2. Exploración del FO y retinografías 3D.

2.3. Examen de la retina de los pacientes mediante SD-OCT.

2.4. Explorar la retina de los pacientes con ERGmf.

3) Valorar la relación entre las tres exploraciones mediante análisis multimodal de las imágenes obtenidas con el fin de identificar distrofias retinianas en los pacientes oftalmológicos.

4) Integrar los resultados y aplicabilidad clínica.



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

El estudio ha sido diseñado para estudiar si el protocolo diagnóstico existente en la práctica oftalmológica para las distrofias retinianas es útil o puede mejorarse en el contexto de la clínica diaria. Toda la metodología se ha ajustado a la normativa internacional para los estudios con pacientes, de acuerdo a la Declaración de Helsinki. Además, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) cuyo documento se muestra en el anexo.

Se trata de un **estudio transversal observacional de 55 pacientes** de ambos sexos y de cualquier edad que acudían a consultas externas del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, por padecer pérdida de visión en uno o en los dos ojos en tres situaciones diagnósticas, unos acudían por pérdida de agudeza visual de origen desconocido, y otros con un diagnóstico de presunción o sin aportar ningún diagnóstico previo, durante el periodo comprendido entre Junio 2013 y Junio 2015. Parte del estudio se realizó en colaboración con los grupos de la Red Temática de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud III, OFTARED: G04:RD12/0034/0001 (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), (Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, perteneciente al grupo de la red de Alicante) y G14: RD12/0034/0008 (Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia). Por ello, este trabajo de Tesis Doctoral está

acreditado como **actividad formativa de OFTARED**, por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, de Madrid.

El diseño del estudio especifica la selección de una muestra de 55 pacientes que cumplan unos criterios específicos de inclusión/exclusión y que estén en condiciones de colaborar en el estudio física y psíquicamente.

El diagnóstico principal de todos los participantes seleccionados debe ser el de una distrofia retiniana, sin especificar el estadio evolutivo y que puede afectar a uno o los dos ojos del paciente.

Para alcanzar los objetivos planteados, los participantes elegidos para formar parte del estudio, fueron examinados por los oftalmólogos de la sección de retina según los protocolos que se reflejan a continuación en el sub-apartado de exploración oftalmológica.

## 5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:

Los pacientes potencialmente aptos para el estudio se incluyeron de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión, según la tabla 2.



INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
Cualquier edad, sexo y raza	Padecer cualquier otra patología ocular, haber sido operado de los ojos o haber sido tratado con láser oftalmológico al menos 12 meses antes
Perdida visual con sospecha de distrofia retiniana	Padecer patología sistémica (metabólicas, autoinmunes, degenerativas, neoplasias, etc) o tratamiento agresivo que pueda interferir con los datos oftalmológicos o un tratamiento no ocular que sea tóxico para la retina.
Disponibilidad para las visitas y aceptar la participación en el estudio	No disponible para las visitas, dudas en la colaboración, o no ser apto para el estudio.
Firmar el consentimiento informado	No firmar el consentimiento informado

***Tabla 2.- Criterios generales de inclusión/exclusión de los participantes.***

De los participantes entrevistados, se excluyeron todos aquellos individuos que no cumplieran los criterios anteriores para formar un grupo de pacientes aptos y sostenibles durante el transcurso del estudio.

### 5.3. ANAMNESIS:

El primer contacto con los participantes fue la visita inicial que consistía en realizar una serie de preguntas específicas con el fin de obtener información y saber si se ajustaban o no a los criterios mencionados en la tabla 2 y estaban dispuestos a participar en nuestro estudio. De los 80 potenciales participantes que fueron reclutados al inicio, una vez firmaron el consentimiento informado

(documento que se muestra en el anexo), se seleccionaron 55, a los que se realizó anamnesis detallada, recogiendo datos que se fueron registrando en la hoja EXCEL diseñada para este estudio y que se muestra en los documentos anexos, entre ellos los datos demográficos (apellidos, teléfono de contacto, edad, sexo), revisión del historial médico, para buscar algún dato relevante, así como tratamientos anteriores que puedan afectar su cuadro clínico y los que estén siguiendo en el momento de la valoración. Un grupo de pacientes preseleccionados fueron excluidos del presente estudio por diversos motivos, entre ellos no cumplir alguno de los criterios de inclusión/exclusión, no poder asistir a las visitas programadas, tener dificultades de deambulación y colaboración con el estudio, negativa personal a participar.

#### 5.4.EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA:

El examen oftalmológico sistematizado fue realizado en cada uno de los pacientes del estudio en la sección de mácula del departamento de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, y en los departamentos de los centros colaborativos de OFTARED mencionados anteriormente.

La exploración oftalmológica incluía: agudeza visual en cada ojo y con la mejor corrección (AVMC OD; AVMC OI), examen del fondo de ojo (FOD; FOI), retinografías de cada ojo. En el estudio específico para este proyecto de Tesis Doctoral se han realizado también dos pruebas diagnósticas fundamentales para los pacientes incluidos en el estudio, el examen mediante OCT y ERGmf para obtener imágenes específicas que nos puedan ayudar a completar o

asegurar el diagnóstico. Además, este estudio propone realizar una superposición de ambas exploraciones (ERGmf y OCT) mediante análisis multimodal, para establecer un protocolo de atención de los pacientes afectados.

El examen oftalmológico se realizó mediante los siguientes protocolos:

#### **5.4.1. Determinación de AVMC OD, AVMC OI.**

La AVMC se expresó según el logaritmo decimal del tamaño angular en minutos de arco (logMAR). Herman Snellen creó en 1862 los optotipos en E para explorar la función visual, definiendo la vista óptima como aquella que permite distinguir patrones de 1' (1 minuto de arco) de amplitud. A las personas capaces de distinguir esos patrones, se les asigna AV para lejos de 20/20, lo que significa que a 20 pies, los optotipos de la línea marcada con 20/20 deben verse claramente. Como se utilizan diversos patrones de medida (sistemas métrico, imperial, decimal y logarítmico (logMAR: logarithm of the Minimum Angle of Resolution o logaritmo del ángulo mínimo de resolución), la siguiente tabla muestra las equivalencias entre ellos.

<b>Métrica</b>	<b>Imperial</b>	<b>Decimal</b>	<b>logMAR</b>
6/6	20/20	1.0	0.0
6/8	20/25	0.8	0.1
6/9	20/32	0.63	0.2
6/12	20/40	0.5	0.3
6/15	20/50	0.4	0.4
6/18	20/60	0.33	0.5
6/24	20/80	0.25	0.6
6/30	20/100	0.2	0.7
6/36	20/120	0.17	0.8
6/48	20/160	0.13	0.9
6/60	20/200	0.1	1.0

**Tabla 3: Equivalencia de las medidas de la agudeza visual según distintos formatos.**  
**Extraído de Keirl y Christie (2007). Clinical Optics and Refraction: A Guide for**  
**Optometrists, Contact Lens Opticians and Dispensing Opticians, pp. 93 Philadelphia,**  
**Elsevier.**

Nosotros hemos empleado el sistema de exploración de agudeza visual definido por el Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) uno de los protocolos más utilizados para el examen de la visión en todo el mundo.

#### **5.4.2 Exploración biomicroscópica del segmento anterior y posterior del globo ocular.**

Se realizó mediante la lámpara de hendidura o biomicroscopio, un sistema de exploración oftalmológica que fue diseñado por Alvar Gullstrand en 1911. Es un sistema de observación binocular que permite observar detalles del segmento anterior y posterior del globo ocular mediante un diseño especial de iluminación por espejos o prismas a 30°-45° y que bascula 180° respecto al eje de

observación, y cuya emisión de luz puede controlarse (tanto en el ancho como en el alto, en orientación: angular o en intensidad) y en la que se pueden interponer distintos filtros (azul, verde, blanco), o lentes de potencia variada (78 dioptrías, 90 dioptrías, superfield, lente de Goldman de 3 espejos, etc) para poder acceder a diferentes tipos de observación. Hemos explorado la integridad estructural de la córnea, cámara anterior, cristalino y anejos y mediante las lentes accesorias, los detalles anatómicos del fondo ocular.

#### **5.4.3 Exploración del fondo ocular.**

Para acceder al estudio de la patología del segmento posterior se realizó primero dilatación pupilar de ambos ojos mediante colirio midriático (Tropicamida (Alcon ® Barcelona, España) instilando una gota cada 5 minutos, 3 veces consecutivas, y exploración del FOD y FOI, mediante lámpara de hendidura interponiendo entre el examinador y el pacientes una lente de 78 Dioptrías y/o lente superfield y/o mediante el oftalmoscopio binocular. Además, se obtuvieron retinografías de cada paciente mediante el retinógrafo TOPCON ImageNet TRC 50 JA (Topcon, Barcelona, España).

#### **5.4.4 El examen de la sección transversal de la retina.**

Se llevó a cabo mediante los sistemas actuales de OCT. Todos los pacientes se estudiaron bajo dilatación pupilar.

El protocolo macular cube 512 × 128 para Cirrus® (que se basa en los 512 cortes B-scans horizontales con 128 A-scans por cada corte, sobre un área de 6 × 6 mm) conforma un mapa de espesores, con sectores concéntricos, que delinean las 9 regiones del mapa macular ETDRS (en sección de material y

métodos ver la figura 44). Por ello definimos el EMC como la media de los espesores obtenidos de todos los puntos dentro del círculo interno de 1 mm de diámetro (central subfield thickness). El VM (volumen del cubo/cube volume) y el espesor medio del cubo (cube average thickness) son espontáneamente calculados mediante algoritmos internos del sistema. En protocolo de exploración macular demostró parámetros normales cuando no aparecían cambios retinianos, si la fuerza de la señal era mayor de 5/10 y en el caso de estar centrado específicamente en fóvea (*para una revisión recomendada: Muñoz-Negrete et al., Características diferenciales de los OCT disponibles. En: Tomografía de Coherencia Óptica. Sociedad Española de Oftalmología, 2011 pp.61).*

El SD-OCT Spectralis® (Heidelberg Instruments, distribuido en España por Bloss) es un dispositivo constituido por la combinación de un oftalmoscopio láser confocal y un SD-OCT con sistema de fijación ocular láser. Spectralis® dispone de protocolos para adquirir imágenes maculares, como el cubo macular, el rastreo lineal y el patrón en estrella de 6 líneas. Spectralis® dispone de una base de datos normalizada para el grosor macular para pacientes sanos (*para una revisión consultar Lara-Medina et al., OCT Spectralis (Heidelberg Instruments). En: Tomografía de Coherencia Óptica. Sociedad Española de Oftalmología, 2011 pp. 85).*

En ambos sistemas OCT los espesores se calculan en función de la distancia que existe entre la interfase vitreorretiniana y la superficie anterior de la región del EPR y/ o la coriocapilar. Para conseguir una correcta alineación, el dispositivo SD-OCT Cirrus® identifica el límite de la banda de hiperreflectividad

correspondiente al EPR y después segmenta. El límite interno se sitúa en la interfase vitreorretiniana y el límite externo se localiza en el área EPR y/o coriocapilar (en el medio del EPR para Cirrus® y en el complejo membrana basal de del EPR y membrana de Bruch para Spectralis®). Los algoritmos detectan la interfase vitreorretiniana buscando axialmente en cada barrido, en dirección del eje antero-posterior, cambios en la reflectividad que sobrepasen un umbral determinado. Por lo tanto, la imagen topográfica procesada tiene límites blancos mientras que las estructuras hiper-reflectivas (como la CFN o el EPR) aparecen en color blanco o rojo mientras que las estructuras con hiporefectividad (como el vítreo) aparecen en negro o azul.

La mayoría de las exploraciones se hicieron fundamentalmente con la SD-OCT Spectralis ® (Heidelberg Engineering, Heildelberg, Germany; comercializado en España por Bloss) (figura 43) aunque también se realizaron exploraciones mediante SD-OCT Cirrus ® (Carl Zeiss Meditec Iberia, Tres Cantos, Madrid, España) principalmente entre los pacientes que se examinaron al inicio del estudio. El sistema SD-OCT Spectralis tiene como función especial la “imagen multicolor escaneada de láser” (multicolor scanning láser imaging) que dota a la plataforma multimodal de una nueva dimensión, al combinar la imagen SD-OCT y la imagen de color del fondo de ojo de alto contraste y gran calidad. La morfología y morfometría de la retina central se determinó mediante el mapa de grosor macular obtenido en la exploración OCT incluyendo el espesor macular central (EMC OD y EMC OI) y el volumen macular (VM OD, VM OI): La determinación del espesor macular (incluyendo la variabilidad del espesor medio obtenido de los 6 escáneres radiales como se explica a continuación) y

la determinación del volumen macular son fundamentales para evaluar los posibles cambios en relación a la normalidad o a la enfermedad.



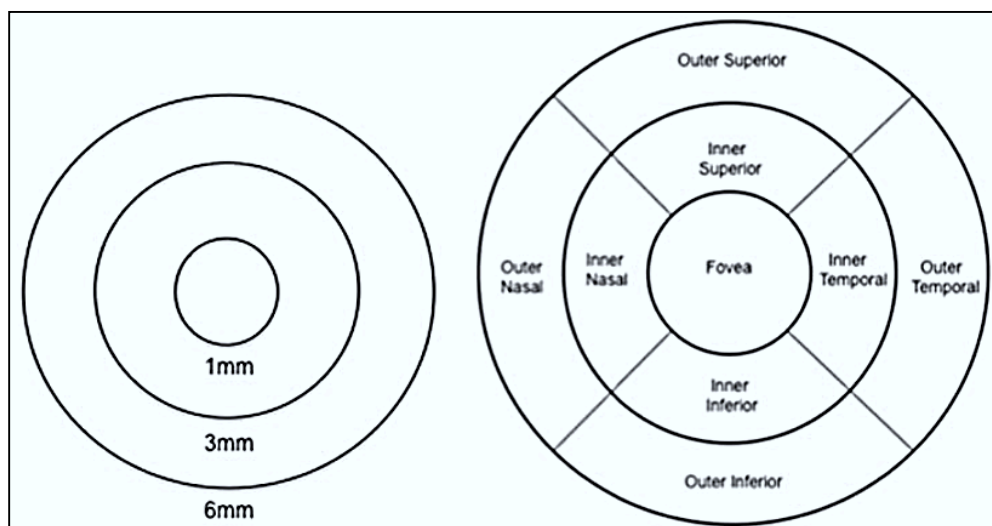
***Figura 43. Equipo que se empleó para realizar la mayor parte de las exploraciones de OCT en la sección de mácula del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, de Valencia (SD-OCT Spectralis ®. Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).***

El protocolo de recogida de datos de las variables OCT fue el siguiente:

Localización de la cuadrícula en la fóvea. Las mediciones cuantitativas del examen OCT se llevaron a cabo según la cuadrícula del ETDRS que poseen los sistemas OCT que centrada sobre la fóvea, obtiene y plasma el espesor medio en nueve sectores. Este sistema se basa en tres círculos concéntricos con diámetros de 1 mm, 3 mm y 6 mm. Se divide en cuatro cuadrantes (temporal, nasal, inferior, superior) y en un círculo central que posee un diámetro de 1mm y que corresponde al parámetro: Espesor Macular Central (CMT).



A continuación en la figura 44 se muestra el esquema de la cuadrícula ETDRS utilizada para obtener las imágenes y evaluar los parámetros OCT en este estudio.



**Figura 44: Cuadrícula del ETDRS.**  
**Extraída de: Adhi et al., PLoS ONE. 2012;7(5):e37638.**

Además, el sistema OCT Spectralis® posee un mecanismo de rastreo de la fovea extremadamente fiable y similar a los presentes en los Laser Excimer utilizados para cirugía refractiva, los sistemas eye-tracking (Trutrack®) que tienen en consideración los movimientos oculares por lo que a pesar de ello los escáneres axiales se corresponden fielmente con la retinografía y la cuadrilla de ETDRS aún sin la necesidad de centrarla de forma manual para obtener medidas fiables. No obstante en el presente trabajo el protocolo clínico de exploración OCT ha considerado que de forma estandarizada se centrasen las rejillas ETDRS en todos los pacientes examinados, con el fin de intentar minimizar errores en las medidas obtenidas.

En cuanto a los criterios de identificación de las bandas en la SD-OCT se han intentado adecuar a las normativas internacionales sobre el examen de la retina (76-92, 101-113), con el siguiente protocolo:

La retina más externa se identifica mediante la presencia de 4 líneas hiperrefringentes paralelas que están separadas por líneas de reflectividad intermedia. Tomando la orientación desde el interior del globo ocular hacia el exterior, la más interna y menos aparente corresponde a la MLE. Le sigue una línea ancha de unión entre los SEF/SIF de tamaño similar al resto de líneas (cuya apariencia e integridad se ha correlacionado con la función visual), aunque esta nomenclatura y su significación histológica no están claras. En este sentido, los SEF corresponden a los discos, mientras que los SIF corresponden a los núcleos y citoplasmas con abundantes mitocondrias de los FR (93-100). A continuación está la línea hiperrefringente que correspondería a los terminales sinápticos de los SEF, o a la conocida como la membrana de Verhoeff, descrita por este autor relacionándola con las uniones apicales de las células del EPR. Y la cuarta línea de esta retina externa corresponde a la hiperrefringencia de las propias células del EPR/membrana de Bruch (101-104).

Considerando que en la zona foveal los SEF/SIF tienen una longitud muy similar, y que la correspondencia histológica de esta banda está sometida a debate, Spaide y Curcio (101) han utilizado modelos tridimensionales para correlacionarlos con los hallazgos SD-OCT Cirrus y Spectralis (los utilizados en el presente trabajo) y concluyen que la línea que se hacía corresponder con el límite entre SEF/SIF no lo es, sino que corresponde a los elipsoides de conos

localizados en la porción más externa del SIF y que al poseer una densidad muy elevada de mitocondrias dan esta línea hiperreflectiva. Funcionalmente, esta banda es fundamental para evaluar la supervivencia de los fotorreceptores, ya que una pérdida de mitocondrias induce una disminución del aporte energético y en el fallo funcional y muerte de las células implicadas (102-104).

Hay que especificar que en todos los grupos diagnósticos, pero especialmente en el grupo de RP, los hallazgos de OCT correspondientes a la línea de los segmentos internos (SIF) y externos (SEF) de fotorreceptores se han valorado de forma cualitativa de acuerdo a la reflectividad y apariencia de la misma, y según las descripciones de varios autores (89, 93, 100-104) se han clasificado en cuatro tipos:

- Tipo 0 en el que los hallazgos de SD-OCT son completamente normales
- Tipo 1, en el que se aprecia pérdida irregular de la banda correspondiente a la porción de elipsoides del SIF a nivel foveal, acompañada de obscuridad del límite entre el SIF y la MLE. Se observa también la pérdida del contacto del SEF y adelgazamiento moderado del EPR.
- Tipo 2, en el que se aprecia adelgazamiento de la retina central y pérdida parcial de la banda del SIF. Aquí se observa además de una forma moderada-severa la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento del EPR.

-Tipo 3, en el que se puede observar adelgazamiento central foveal de toda la banda correspondiente al SIF y pérdida irregular perifoveal de la banda del SIF, en el que no se aprecia línea reflectiva de SIF/SEF. En este tipo se puede identificar de forma severa la pérdida del contacto de la capa más externa del SEF y adelgazamiento evidente del EPR.

Diversos autores han utilizado este tipo de examen para abordar los estudios mediante OCT para evaluar las distrofias retinianas (105-113).

## 5.5. EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA:

### **5.5.1 Examen de los pacientes mediante ERGmf.**

Para el examen mediante el ERGmf se siguieron los siguientes pasos indicados por la normativa de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica (ISCEV) (53):

- En una habitación con poca interferencia eléctrica y con una iluminación moderada o débil (que debe ser similar en todos los registros), el paciente se sentará cómodamente delante de la pantalla de estimulación. También se deberá tener cuidado y apartar cualquier luz brillante de la visión directa del paciente. Los electrodos a emplear estarán limpios y organizados para el examen. También es recomendable que se organicen las gotas de dilatación, una solución de suero salina equilibrada y productos de limpieza para que sean fácilmente accesibles (53-56).
- Los errores refractivos pueden influir en los registros del ERGmf y modificar las respuestas recogidas. En sujetos normales con al menos 3 dioptrías se pueden alargar los tiempos implícitos y reducir las amplitudes de las

respuestas, por ello es preciso conocer previamente la más exacta refracción que el paciente necesita para una agudeza visual óptima a la distancia de la visualización. Pueden colocarse lentes en un soporte colocado entre la parte frontal del ojo y la pantalla de estimulación para la corrección refractiva, como se muestra en las figura siguiente.

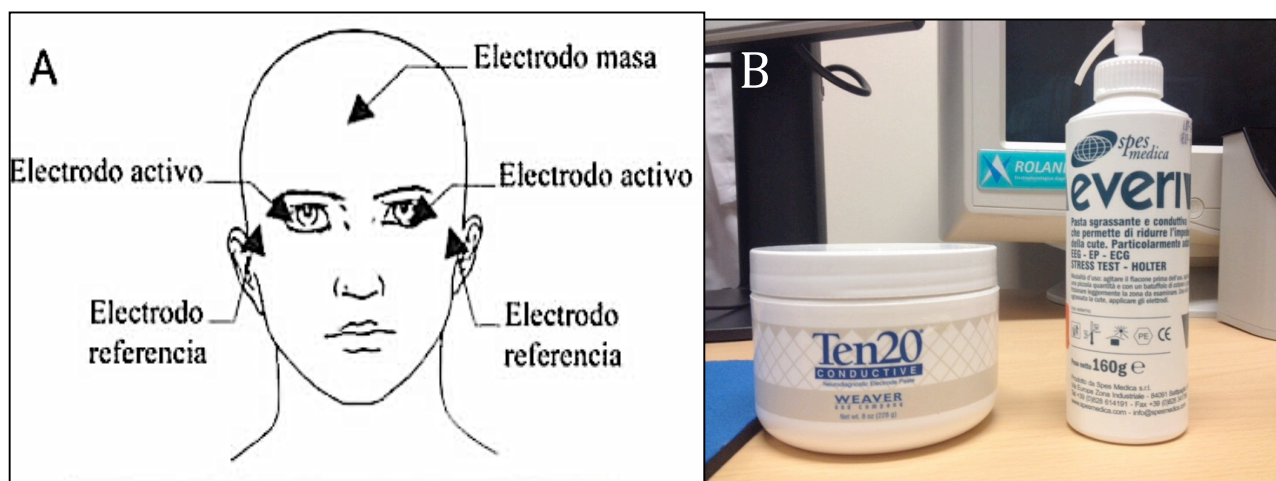


***Figura 45. Caja de Lentes correctoras esféricas positivas y negativas para los defectos de refracción. Las lentes correctoras para cada caso se colocan en un soporte delante de la pantalla de estimulación.***

-Se dilatarán las pupilas del paciente, (ya que se deben alcanzar diámetros pupilares superiores a 7mm), con colirio midriático (Tropicamida y Fenilefrina; Alcon, España). También, se instilarán unas gotas de colirio anestésico en cada ojo, para que la exploración resulte menos molesta para el paciente.

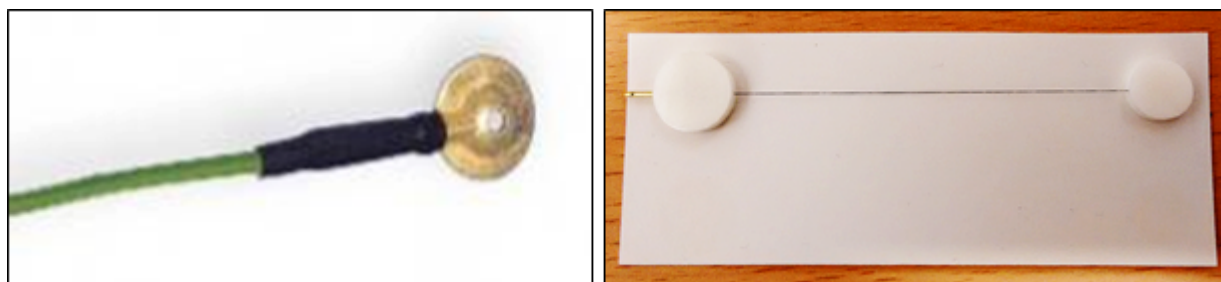
-Una vez sentado el paciente y con sus pupilas dilatadas, se le limpia la piel suavemente con un gel abrasivo cutáneo (EVERI160SPE, Spes Medica s.r.l. Battipaglia (Sa) - Italia) en las zonas donde se vayan a colocar los electrodos. En nuestra exploración se utilizaron electrodos de superficie, los de tipo cucharilla, junto con una pasta conductora (Ten20 conductive, Weaver and company, Aurora, Colorado 80011. USA) para los dos electrodos de referencia y el de tierra, tal como se muestran en las figuras 48 A y 47 B. Los electrodos

de referencia se colocaron en el reborde orbitario temporal de cada ojo (izquierda y derecha) y el electrodo de masa (de tierra) en la región frontal media, junto con la pasta conductora mencionada y comprobando que tengan una impedancia inferior a  $2\ \Omega$  (así nos aseguramos de que hay un buen contacto de los electrodos) (19, 25, 39, 45-47, 50, 51, 53-56) (figura 47 A) .



**Figura 47 A) Colocación de los electrodos. (Imagen obtenida de: Catalá Mora J. Arch Soc Esp Oftalmol 2005). B) En esta imagen, a la izquierda se aprecia recipiente de 225 g de la pasta conductora que se ha empleado en este estudio (Ten20 conductive, Weaver and company, Aurora, Colorado 80011 USA ). A la derecha se puede observar la botella de 160 g de pasta desengrasante para reducir las impedancias y conseguir una mayor adhesividad del electrodo sobre la piel. (EVERI160SPE, Spes Medica s.r.l. Battipaglia (Sa) - Italia).**

-Para el electrodo activo, o de registro, se emplearon electrodos tipo hilo o de lazo desechables (DTL Electrode S (sterile), no 1000-510-336, Roland Consult, Liverpool L7 8XP UK) que se colocan en contacto con la conjuntiva desde el canto externo al canto interno del ojo. Una vez se colocan todos los electrodos de referencia, de registro y de masa o tierra (figura 48 B), se comprueba que tengan buenas impedancias, para comenzar el registro (53).



**Figura 48. A la izquierda electrodo de superficie tipo cucharilla (MOULDED, Spes Medica s.r.l. Battipaglia (Sa) – Italia). A la derecha electrodo activo, de contacto conjuntival (DTL Electrode S (sterile), No 1000-510-336, Roland Consult, Liverpool L7 8XP UK).**

-Con la relajación de los músculos faciales, y del cuello, se le indica al paciente que se apoye sobre un soporte para el mentón y/o la cabeza, situado delante de la pantalla de estimulación a una distancia de 25 cm aproximadamente, con el fin de reducir artefactos durante el registro. El estímulo también puede variar. Se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 ó 241 hexágonos, de mayor superficie cuanto más periféricos, que alternan de blanco a negro de forma pseudo-randomizada. En nuestro caso, se empleó la malla de 61 hexágonos, como en otros trabajos similares (53-56, 58, 60, 70).

-En el centro de la pantalla se utiliza un punto de fijación central (una cruz o bien un punto), lugar donde se le indicará al paciente que mire fijamente durante el registro. Se debe verificar que el paciente pueda ver dicho punto de fijación, de lo contrario la prueba tendría un valor dudoso. Se precisa la máxima colaboración del paciente. A los pacientes con ceguera severa se les indica que miren de frente y al infinito. Sin embargo en muchas ocasiones pueden darnos falsos positivos, ya que es difícil en dichos pacientes, con visión muy reducida, que fijen la mirada en un punto fijo y que no se muevan, lo que se intenta realizar hasta que se consigue la mejor fijación (39, 53-56).

-La grabación debe realizarse con estimulación monocular, sobre todo si la alineación ocular es difícil. Se emplearán los mismos tiempos de estimulación para cada ojo. El tiempo total de la grabación depende del número de patrones desplegados (de hexágonos) que tenga la pantalla de estimulación. En este estudio se utilizó un tiempo total de 384 segundos en cada ojo (debido a que empleamos 61 hexágonos). Dicho tiempo total se divide en tiempos más cortos, en 8 tandas de 48 segundos de duración, de modo que así el paciente pueda descansar y el registro se obtenga con menos artefactos (53).

#### **5.5.2. Los equipos diagnósticos para el examen ERGmf**

Los equipos diagnósticos utilizados en la exploración mediante ERGmf varían según el fabricante. En nuestro caso, el equipo fue un Roland Consult (RetiScan, Roland Consult, Brandenburg ,Germany). Los estímulos visuales fueron producidos por una pantalla calibrada con un calibrador apropiado. Para todas las grabaciones efectuadas, la luminancia de la región periférica de la pantalla (área más allá de los hexágonos de estímulo) debe coincidir con la luminancia media de la matriz del estímulo (29, 53-56).

#### **5.5.3. Análisis de la respuesta obtenida del examen ERGmf.**

Se analizaron las respuestas de los pacientes del estudio examinados mediante ERGmf respecto a la densidad de la onda P1 (análisis por anillos: *rings*; n=5) y densidad de las ondas N1 y P1 (cuadrantes, *quadrants*; n=4) y basándonos en descripciones de otros autores (29, 53, 28, 34, 59, 61, 63-65, 67, 68).



Los anillos están relacionados con la anatomía retiniana y distribuidos de la siguiente forma:

- Anillo 1: Corresponde al área central, incluye un solo hexágono y abarca un área de 16 grados<sup>2</sup>. El área papilar, situada a unos 15 grados de la mácula tiene un área de unos 2 grados<sup>2</sup>.
- Anillo 2: Correspondiente a las áreas concéntricas establecidas a 6,25 grados y engloba 6 hexágonos. El área correspondiente es de 138 grados<sup>2</sup>.
- Anillo 3: Corresponde a las áreas concéntricas a 11,5 grados, incluyendo 12 hexágonos y abarca 432 grados<sup>2</sup>.
- Anillo 4: Corresponde a las áreas concéntricas a los 17,85 grados que tiene 18 hexágonos, con un área de 918 grados<sup>2</sup>.
- Anillo 5: Corresponde a las áreas concéntricas situadas a 25,3 grados que incluye 24 hexágonos y engloba un área de 1.656 grados<sup>2</sup>.

En nuestros pacientes hemos analizado los componentes kernel de primer orden o kernel K1 (55-57) que corresponde a una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1). Hay que tener en cuenta que se pueden encontrar otras ondas, como una segunda onda negativa final (N2). Se trata de una respuesta lineal de morfología parecida a la onda del ERG fotópico convencional: la N1 está producida al igual que la onda a por los FR, mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares, al igual que la onda b y parte de los potenciales oscilatorios (29, 53-56).

Teniendo en cuenta que el ERGmf es una prueba topográfica, además de las amplitudes y latencias de la onda descritas, obtenemos la densidad de la

respuesta retiniana de cada uno de los hexágonos que viene expresada en nanovoltios por grado al cuadrado ( $\text{nV/grado}^2$ ).

Por todo ello, para cada una de las áreas referidas el párrafo anterior se ha considerado la siguiente serie de parámetros:

- Producto escalar en  $\text{nV/grados}^2$ : Este parámetro resulta muy útil en aquellos casos en que los trazados de las ondas varían muy poco a lo largo del mapa retiniano, y engloba las ondas N1 y P1. Su valor es el resultado de la comparación de magnitudes y trazado de la onda obtenida del paciente estudiado con el resto de los sujetos incluidos en el estudio. De esta forma obtenemos productos escalares bajos en aquellos casos en los que las ondas de un individuo difieren de las ondas estándar, ya sea en amplitud o en tiempo de latencia. Es un parámetro muy válido y útil para nuestros objetivos.
- Amplitud en  $\mu\text{V}$  de las ondas N1 y P1
- Tiempos de latencia en milisegundos de las ondas N1 y P1.



**Figura 49. Equipo de ERGmf Roland Consult (RetiScan, Roland Consult, Brandenburg, Germany) utilizado en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.**

## 5.6.REGISTRO DE DATOS OBTENIDOS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

El diseño del estudio prevé obtener una gran cantidad de datos de los pacientes, por lo que se confeccionó específicamente para este trabajo una plantilla que clasificaba los datos generales que se pretendía obtener de los pacientes de la siguiente forma: DEMO para los datos socio-demográficos, OFTAL para los datos del examen oftalmológico general y los datos obtenidos de los exámenes OCT y del ERGmf, M-MODAL para los datos obtenidos de la integración de los exámenes OCT + ERGmf. La plantilla se incluyó en una base de datos del programa Microsoft Excel. El documento se muestra en la sección de anexo, al final de todo el trabajo.

El registro de datos en la base general en Excel comprendía las siguientes hojas:

### **1) DEMO**

- Demográficos generales (en el que se incluye el registro de cada uno de los participantes mediante las iniciales del nombre y apellidos, la abreviatura correspondiente al grupo diagnóstico al que pertenece y un número que indica el orden de participación en el estudio, por ejemplo: RDM/RP/5, además del número de historia clínica, teléfono de contacto, edad, sexo).
- Antecedentes personales y familiares (para incluir algún dato relevante respecto a los antecedentes familiares y tratamientos anteriores que puedan afectar su cuadro clínico y los que estén siguiendo en el momento de la valoración).
- Observaciones.

### **2) OFTAL**

La exploración oftalmológica incluye:

- AVMC con cada ojo, exploración de fondo de ojo mediante lámpara de hendidura (FOD, OFI).
- Resultados de la exploración OCT en cada ojo (EMC y VM).
- Resultados de la ERGmf en ojo derecho y en ojo izquierdo (incluyendo los datos obtenidos de los 5 anillos y de los 4 cuadrantes de cada paciente).
- Observaciones.

### 3) M-MODAL

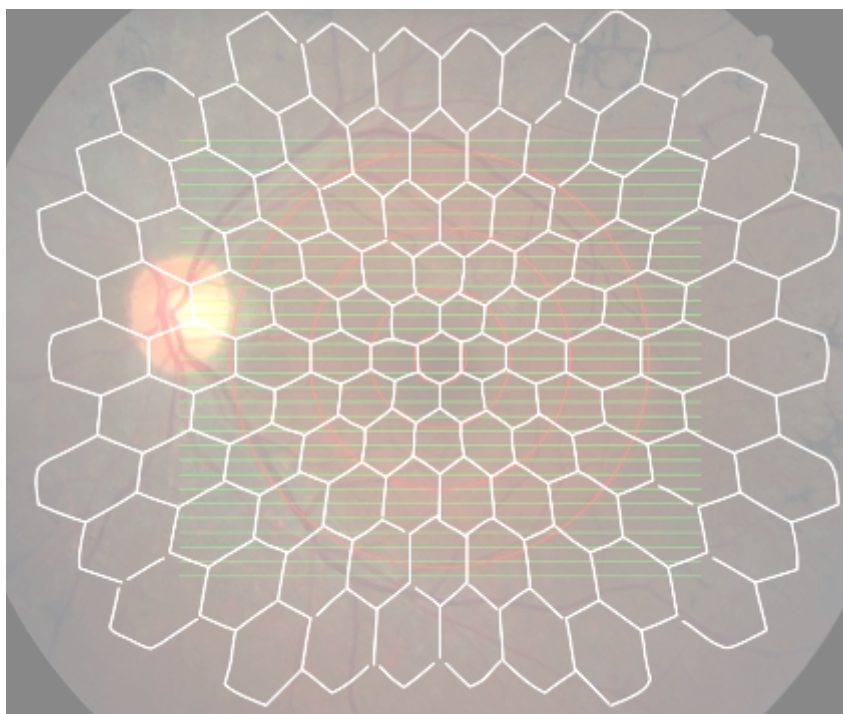
- Todos los protocolos utilizados en el proceso de integración de los datos obtenidos de las exploraciones OCT y ERGmf y los datos del paciente (anexo).
- Observaciones.

## 5.7 INTEGRACIÓN DE DATOS MORFOLÓGICOS Y FUNCIONALES.

### ANÁLISIS MULTIMODAL

La estrategia que hemos seguido para poder integrar los datos obtenidos del examen morfológico (mediante SD-OCT) y funcional (mediante ERGmf) ha sido descrita recientemente por Wen et al., (114) y parece la más apropiada para cumplir los objetivos de nuestro trabajo.

En la imagen que se muestra a continuación, extraída del trabajo de Wen et al., (114) se puede apreciar el área de retina cubierta por el escáner del volumen OCT (líneas en verde) y el patrón de estímulo del ERGmf (hexágonos en blanco). El protocolo de escaneado se extiende desde los 30° centrales en sentido nasal a temporal y los 25° en sentido superior a inferior, alrededor de la foveola. Los círculos rojos que están situados alrededor de la fóvea (3°, 8°, 15° y 24°) nos indican la correspondencia espacial de las áreas cubiertas por los B-scans del SD-OCT y el estímulo ERGmf. Los espesores y volúmenes centrales de esas áreas fueron correlacionados con las amplitudes del ERGmf.



**Figura 50.- El VM de los escáneres SD-OCT ( $30^\circ \times 25^\circ$ , 31 B-scans) se superponen con los estímulos patrón de 103 hexágonos cubriendo los  $50^\circ$  centrales de un paciente con RP. La correlación entre SD-OCT y ERGmf se realizó en 4 anillos concéntricos alrededor de la fovea (central  $3^\circ$ ,  $3^\circ-8^\circ$ ,  $8^\circ-15^\circ$ ,  $15^\circ-24^\circ$ ). Extraída de Wen et al., IOVS 2012**

Otros autores han descrito los protocolos de integración de imágenes multimodales basadas en exámenes estructurales y funcionales para las distrofias retinianas (114-119), en los cuales hemos basado la mayor parte de nuestros protocolos.

Nuestros datos obtenidos de la exploración SD-OCT y ERGmf que han sido correlacionados con la AVMC son los siguientes:

- EMC y VM
- Densidad de la onda P1 (análisis por cada uno de los 5 anillos)
- Densidad de las ondas N1 y P1 (análisis por cada uno de los 4 cuadrantes).

Todos estos análisis se han realizado por separado para cada grupo diagnóstico de las distrofias retinianas mediante un análisis estadístico según se expone a continuación.

#### 5.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS:

El estudio estadístico general se realizó mediante el programa SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

El test Kolmogorov–Smirnov fue utilizando para asumir condiciones de normalidad.

Los datos se muestran como las medias y desviaciones estándar.

Se seleccionó un riesgo alfa del 5% ( $p < 0.05$ ) en todos los contrastes. Y en este sentido, los contrastes entre variables cuantitativas y cualitativas se llevaron a cabo mediante pruebas no paramétricas para comparación de 2 grupos (U de Mann-Whitney) y más de 2 grupos (H de Kruskal-Wallis).

El coeficiente de Pearson fue utilizado para evaluar las correlaciones entre los datos oftalmológicos. Se han utilizado varios modelos de regresión lineal bivariadas para analizar las asociaciones entre las variables continuas analizadas, la AVMC con los parámetros del estudio OCT y examen ERGmf (EMC, VM, y datos del ERGmf en los 5 anillos y en los 4 cuadrantes) en las cuatro entidades patológicas analizadas una vez segmentada la muestra total de 55 pacientes.

La agudeza visual ha sido considerada como la variable principal, y las variables de las pruebas exploratorias se definieron de la siguiente forma: EMC, amplitud en anillo 1 del ERGmf, amplitud en el anillo 2 del ERGmf ... etc, VM, amplitud en anillo 1 del ERGmf, amplitud en anillo 2 del ERGmf ...y así sucesivamente.

En las correlaciones entre variables cuantitativas (correlaciones entre parámetros no oftalmológicos y parámetros oftalmológicos) se empleó la correlación no paramétrica de Spearman (Rho).



## **6. RESULTADOS**



Para cumplir el objetivo principal de este trabajo, y abordar los objetivos secundarios, los resultados obtenidos se han distribuido por apartados, de acuerdo a los siguientes criterios:

- 1.- Datos demográficos (**DEMO**, en la hoja Excel, en el que se incluye el registro de cada uno de los participantes; la edad; el género; la raza, características y antecedentes).
- 2.- Datos oftalmológicos generales (**OFTAL** en la hoja Excel, incluyendo el diagnóstico principal, ojos afectados, AVMC OD, AVMC OI, FO OD, FO OI, tratamiento etc. también se incluyen imágenes de fondo de ojo, de la FAF, y en los casos que las hubiera de la AFG de las patologías incluidas en este estudio).
- 3.- Datos obtenidos del **examen OCT** (EMC OD, EMC OI, VM OD, VM OI).
- 4.- Datos obtenidos del **examen ERGmf** (amplitudes de los cinco anillos y de los 4 cuadrantes del OD y del OI).
- 5.- Integración de imágenes multimodales (**M-MODAL**, en la hoja Excel) por diagnóstico de SD-OCT (Cirrus, Spectralis) y ERGmf.

## 6.1 DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

De la muestra inicial de 80 pacientes examinados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión en el estudio sobre distrofias retinianas, la muestra final fue de 55 pacientes, que fueron clasificados según el diagnóstico en: pacientes con RP, pacientes con DM, pacientes con ES y pacientes con DCAC.

La edad media de todos los participantes en el estudio era de  $46,54 \pm 13,71$  con un rango comprendido entre 17 y 70 años. La figura 51 muestra los resultados del procesamiento de los datos de todos los pacientes del estudio respecto a la edad. Debido a las diferencias entre los más jóvenes y los pacientes de la tercera edad, todos los participantes en el estudio fueron distribuidos según pertenecieran al grupo etario de 17 a 39 años o al grupo de 40 a 70 años (distribuyendo así para asignar cada subgrupo a una edad que partiera de la mitad del rango). Como se puede apreciar, la edad media de todos pacientes del grupo de edades comprendidas entre los 17-39 años fue de  $29 \pm 8$  años, mientras que los pacientes de edades comprendidas entre los 40 a 70 años tuvieron  $53 \pm 8$  años. Además, los pacientes de cada grupo también fueron clasificados según estos dos subgrupos etarios.

A continuación se incluyen tanto las muestras como los pacientes según género de cada una de las subdivisiones por edad y las patologías estudiadas.

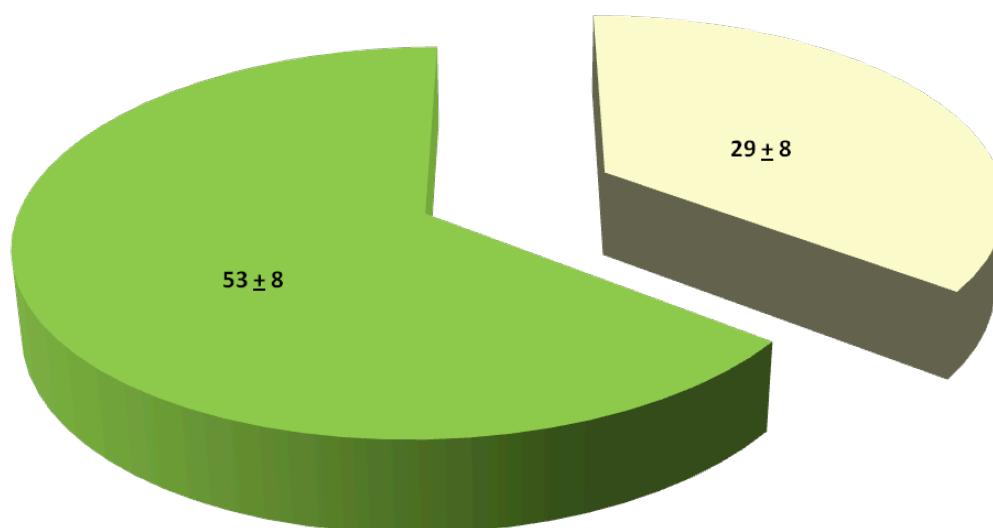
ES: 17-39 n=1 (1 mujer); 40-70 n=5 (1 hombre/4 mujeres).

DM: 17-39 n=3 (3 mujeres); 40-70 n=11 (3 hombres/8 mujeres).

RP: 17-39 n=14 (5 hombres/9 mujeres); 40-70 n=13 (7 hombres/6 mujeres).

DCAC: 17-39 n=1 (1 hombre); 40-70 n=6 (2 hombres/4 mujeres).

**Edad media de los participantes del estudio  
distribuidos en grupos etarios (17-39 años vs 40 a 70 años)**

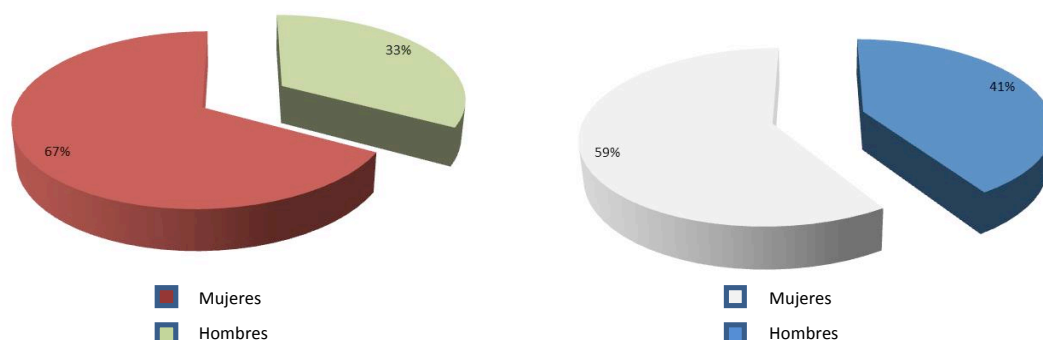


**Figura 51. Edad media de los participantes en el estudio. Color amarillo grupo etario 17-39 años y color verde grupo etario 40-70 años.**

La distribución de los pacientes con RP mostró subgrupos etarios homogéneos (Figura 52).

Predominó el género femenino en ambos subgrupos, de manera que entre los jóvenes comprendidos entre los 17 a 30 años habían el doble de mujeres afectadas de RP que de hombres y en el grupo de participantes con edades entre los 40 a 70 años los porcentajes de mujeres fueron de 59% y de hombres del 41%.

**Distribución de participantes con RP según género**  
(edad 17 a 39 años vs edad 40 a 70 años)



**Figura 52. Distribución de pacientes con RP según género de acuerdo a los subgrupos etarios. Colores rojo y verde grupo etario de 17-39 años. Colores blanco y azul grupo etario 40-70 años. Los datos se muestran en porcentajes.**

La distribución por edades medias en los pacientes con DM según los subgrupos etarios edad fue  $31 \pm 10$  en los jóvenes y de  $54 \pm 9$  en los mayores, y en los pacientes con ES fue de 37 años en los jóvenes y de  $51 \pm 12$  en los pacientes de edad más avanzada. La distribución según los dos grupos de edad en los pacientes con DCAC fue de 37 años entre los de menor edad y de  $56 \pm 10$  años en los pacientes mayores.

Entre los pacientes con RP hay 3 familias, una con tres miembros afectados (dos hermanos y una hermana) y otras dos familias más que estaban compuestas por dos hermanos cada una (un hermano y una hermana). Entre los pacientes con DCAC hay una familia compuesta por dos hermanas afectadas. El resto no presentan familiares afectados entre la muestra del estudio.

Todos los participantes en el estudio eran de raza caucásica.

## 6.2 DATOS OFTALMOLÓGICOS

La diferencia entre las características y manifestaciones clínicas de todos los tipos de distrofia retiniana incluidos en el estudio es obvia, por lo que se ha intentado agruparlas por diagnósticos, al menos en base al diagnóstico principal:

Los 55 pacientes incluidos en este estudio se distribuyeron en: 28 pacientes con RP, 14 pacientes con DM (entre los que de acuerdo con el diagnóstico inicial se encuentran: 7 distrofias maculares ocultas, dos distrofias de conos, dos distrofias en patrón y tres enfermedades de Best), además de 6 pacientes con ES y 7 pacientes con DCAC.

A cada uno de los pacientes se le realizó un examen oftalmológico incluyendo agudeza visual mejor corregida (AVMC) con cada ojo, examen de fondo de ojo y retinografías, exploración de la autofluorescencia de la retina (AFI), examen mediante SD-OCT y examen mediante ERGmf. En algunos casos se realizaron también algunas pruebas complementarias como la angiofluoresceíngrafía (AFG) o análisis moleculares.

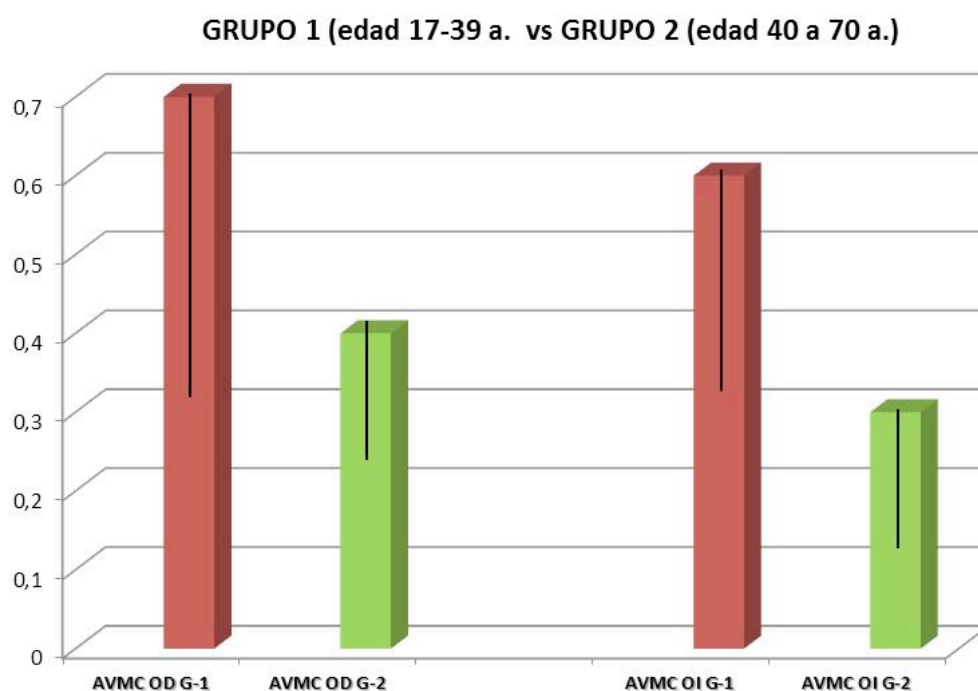
Los resultados de las exploraciones llevadas a cabo en la muestra de participantes en el estudio se expone de en los siguientes apartados.

### 6.2.1 Exploración de la agudeza visual

La AVMC media de todos los participantes fue muy similar entre ambos ojos,  $0,6 \pm 1,0$  en OD y  $0,5 \pm 1,0$  en OI con un rango comprendido entre  $\leq 0,1$  y la visión de 1, lo que explica la gran desviación de las agudezas visuales de ambos ojos respecto de la media de las visiones.

Sin embargo, cuando la AVMC se subdividió según los grupos de edad (figura 53), el rango disminuyó, con lo que la AVMC media con cada ojo fue notablemente mayor en el grupo de pacientes más jóvenes que en los pacientes más mayores.

#### Agudeza visual mejor corregida media según grupos de edad

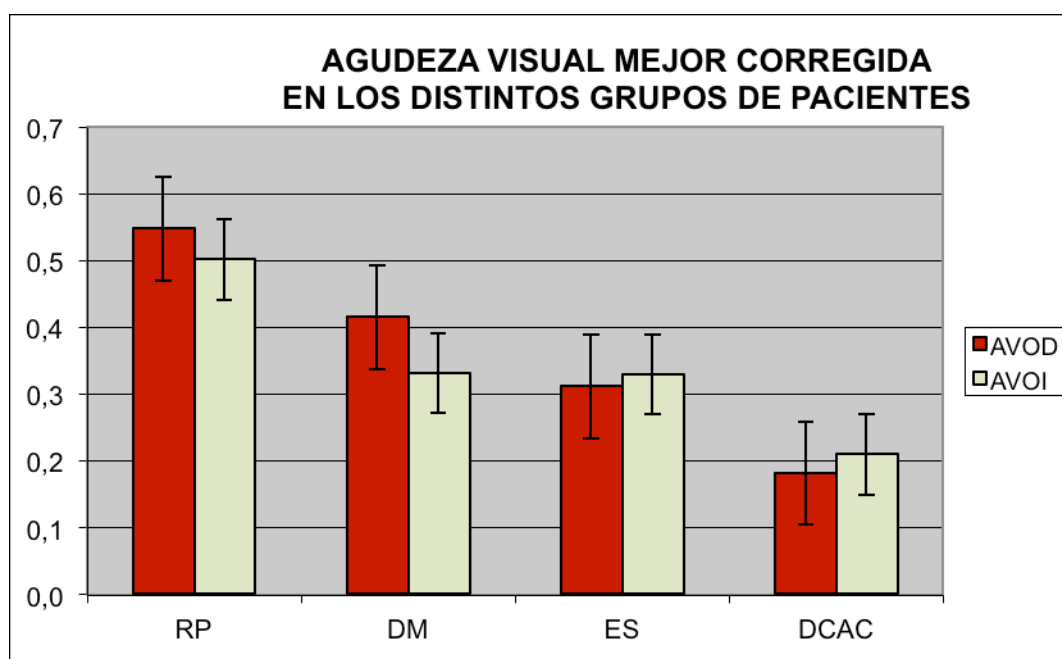


**Figura 53. Agudeza visual media con mejor corrección en los pacientes del estudio. Las desviaciones estándar se han calculado de forma muy precisa para plasmarlas en el gráfico ya que al ser un 3D no permite su inclusión automática.**



La AVMC con cada ojo y de cada uno de los grupos diagnósticos de los pacientes del estudio se muestra en la figura 54. Las agudezas medias con cada ojo fueron notablemente mayores en el grupo de los pacientes más jóvenes, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Como se puede apreciar en los diagramas, la AVMC con OD y OI fue muy superior en el grupo de RP que en resto, correspondiendo las menores agudezas a los pacientes con DCAC cuyos valores diferían significativamente del grupo RP ( $p<0,001$ ) y de los grupos DM ( $p<0,05$ ) y ES ( $p<0,05$ ), respectivamente.

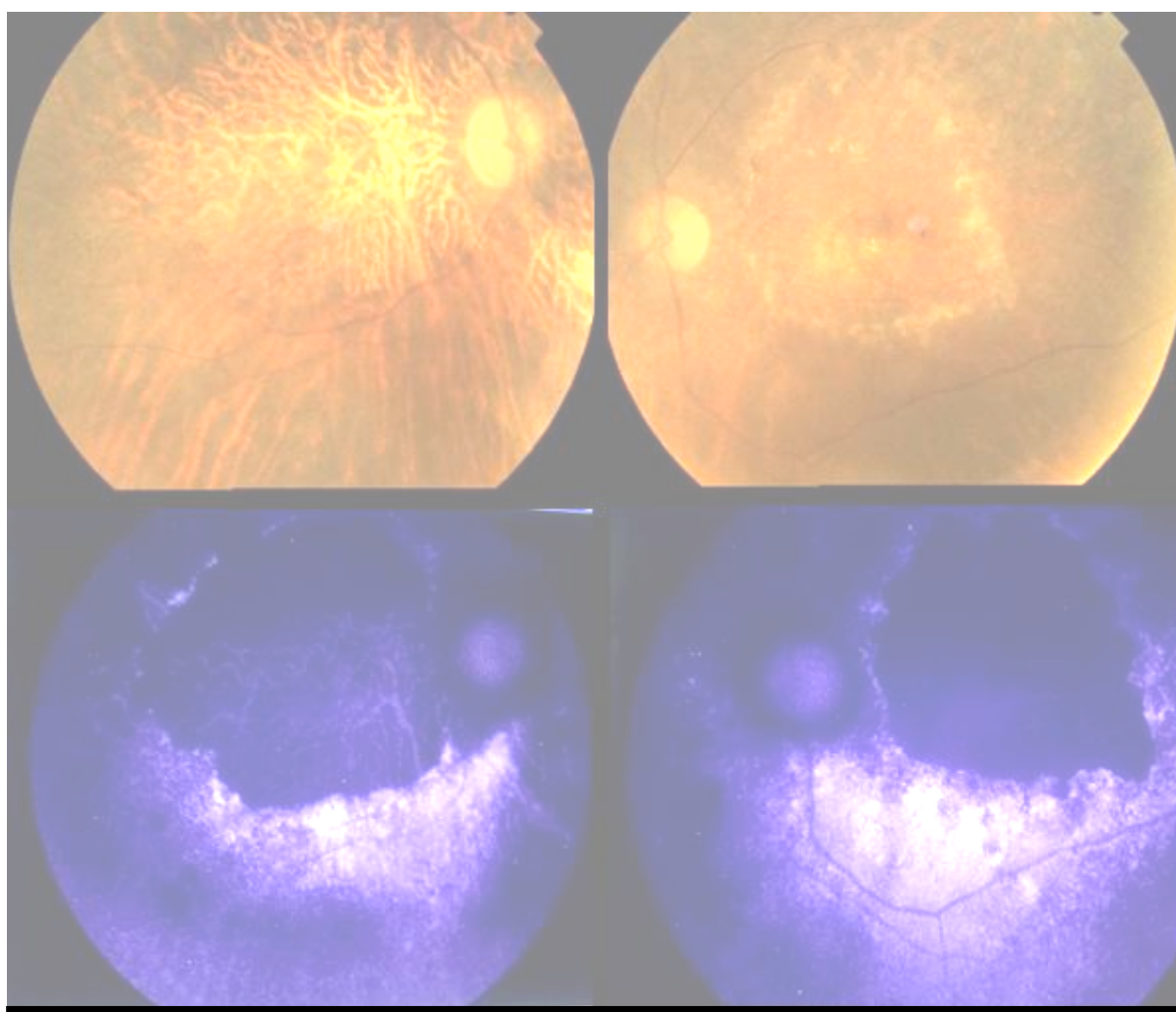


**Figura 54.** Agudeza visual media con mejor corrección en los pacientes del estudio según la adscripción a la enfermedad correspondiente.

### 6.2.2 La exploración del fondo ocular

Se realizó a cada uno de los participantes del estudio. A continuación mostramos las retinografías de fondo de ojo y autofluorescencias (AFI) así como las imágenes de angiofluoresceingrafía (AFG) obtenidas de una serie de participantes que según los criterios del estudio es representativo de cada grupo, de acuerdo al diagnóstico inicial de inclusión, que como veremos a continuación, no siempre ha coincidido con el diagnóstico definitivo.

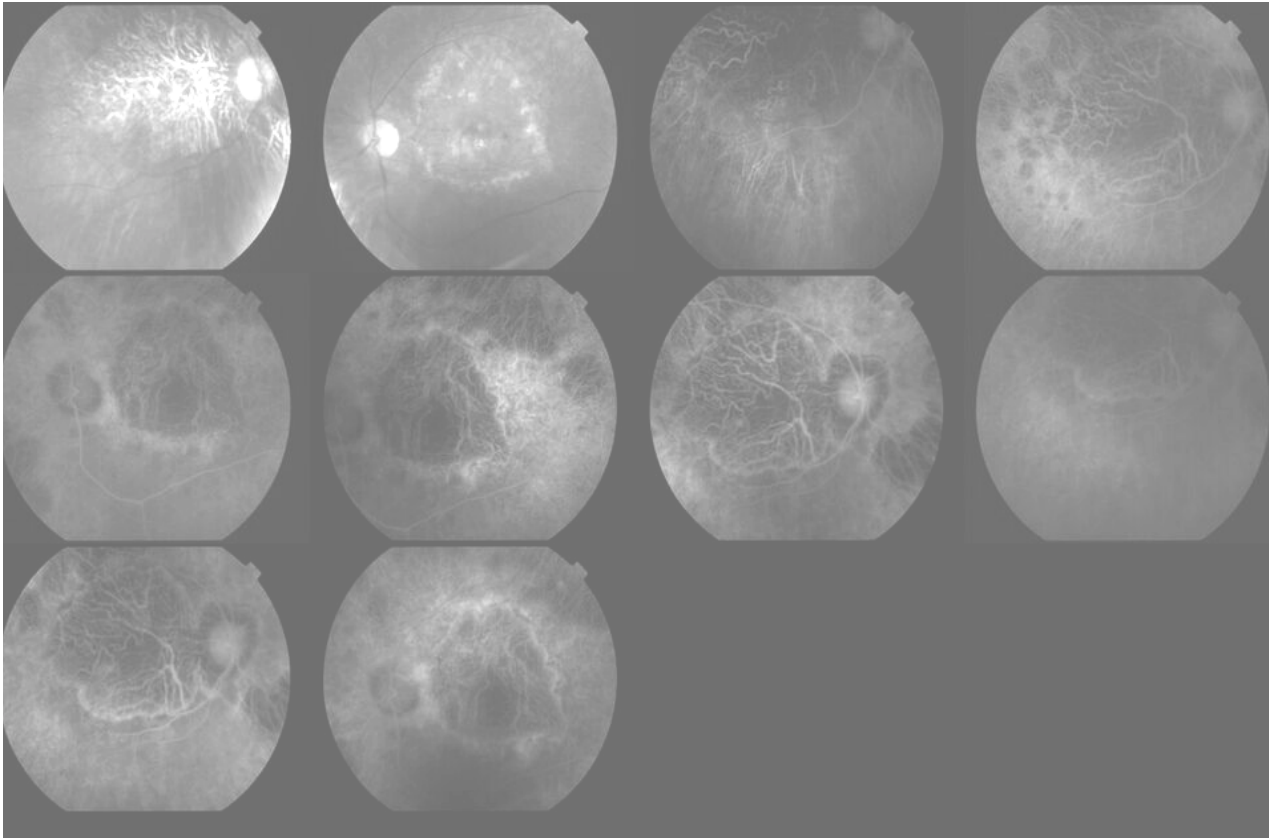
**Caso 1.** Mujer de 65 años que presenta baja visión desde hace 30 años, sin conocer antecedentes familiares de ceguera, aunque un hijo refiere problemas visuales. No presenta co-morbididades. La AVMC con cada ojo es  $\leq 0,1$ . A la exploración biomicroscópica se aprecia esclerosis de cristalino y su presión intraocular (PIO) es de 14 mm Hg en cada ojo. La exploración del fondo ocular de ambos ojos muestra importantes áreas de atrofia en polo posterior con papilas pálidas de bordes bien delimitados, reducción del calibre vascular y abundantes espículas de pigmento dispersas por la periferia retiniana. Las imágenes de AFI confirman los hallazgos (Figura 55).



**Figura 55. Retinografías y fotografías de AFI de ambos ojos de una paciente con RP avanzada (30 años de evolución).**

La exploración de esta paciente mediante AFG muestra un patrón moteado en hipofluorescencia por bloqueo por las espículas de pigmento que delimita la zona de atrofia coriorretiniana del polo posterior, con tinción de los bordes como se aprecia en la composición siguiente (Figura 56).

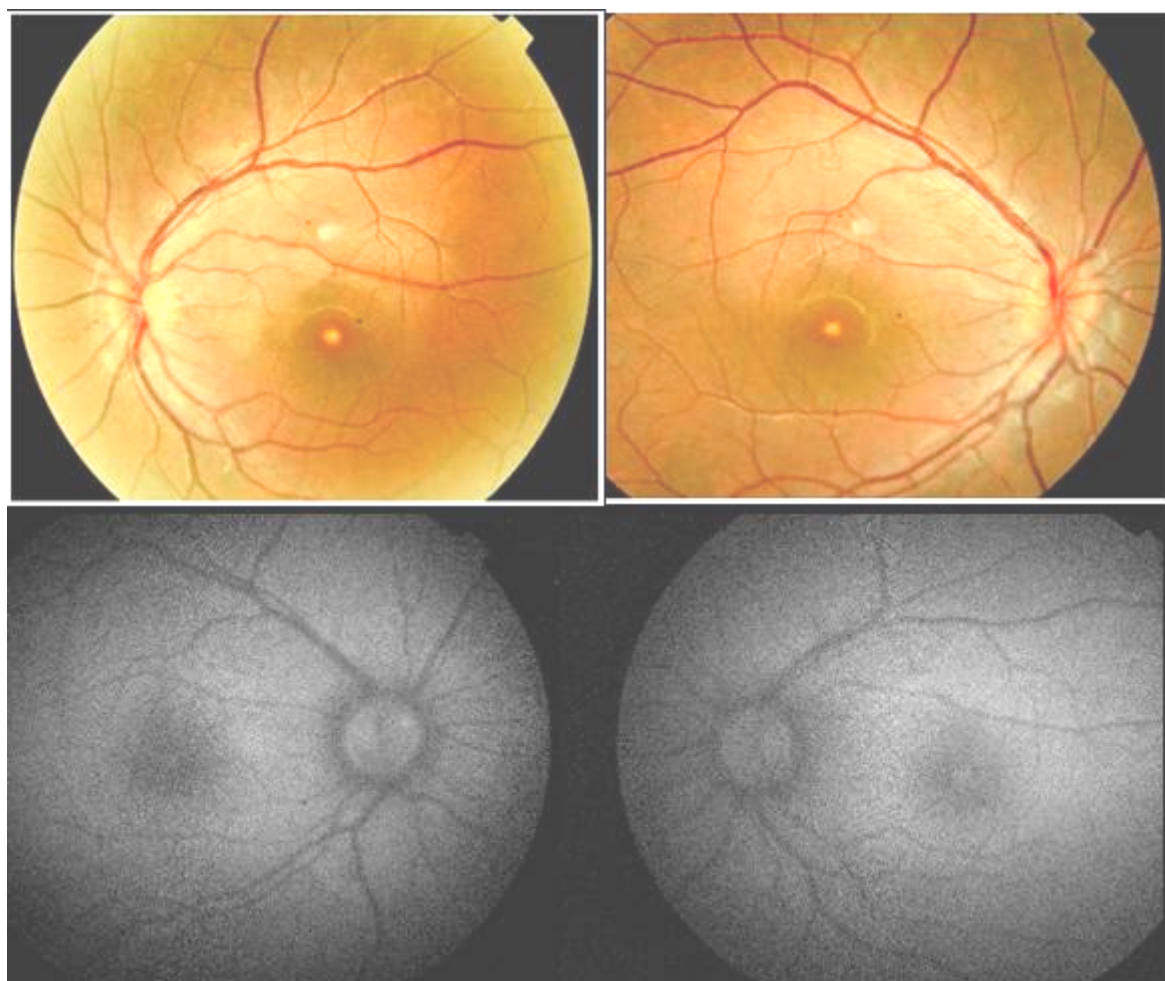
**Figura 56. AFG de ambos ojos de una paciente con RP avanzada.**



En el examen OCT se aprecia en las áreas afectadas la disminución del espesor retiniano (que se debe mayormente a la disminución de la CNE, con adelgazamiento de los SEF y SIF, y también de la banda correspondiente al EPR y la coriocapilar. La propia disminución del EPR induce el aumento de la reflexión de las capas posteriores. Esta disminución del EPR provoca un incremento de la reflexión en las capas posteriores. Teniendo en cuenta que se trata de una RP en estadio avanzado, la mácula está afectada apreciándose la disminución del EPC y VM.

El diagnóstico inicial se confirma mediante análisis genético. La paciente sufre una RP avanzada que fue confirmada mediante el estudio molecular que demuestra la mutación R195L del gen de la periferina.

**Caso 2.** Mujer de 32 años que refiere disminución leve de la visión y que presenta dificultades para la visión de colores así como alteración de la visión de contrastes, que se manifiesta por una mala adaptación a la oscuridad. No tiene antecedentes familiares de interés ni co-morbididades. Diagnosticada a los 12 años de distrofia macular de Best. Su AVMC del OD: 0,4 y del OI: 0,7. El examen biomicroscópico no refleja hallazgos significativos. La PIO fue de 14 mm Hg en cada ojo. La exploración del fondo ocular demuestra la presencia de una lesión blanco-amarillenta en el área macular de ambos ojos, como se refleja en las imágenes de fondo de ojo y de la AFI que hacen sospechar el diagnóstico inicial (Figura 57).



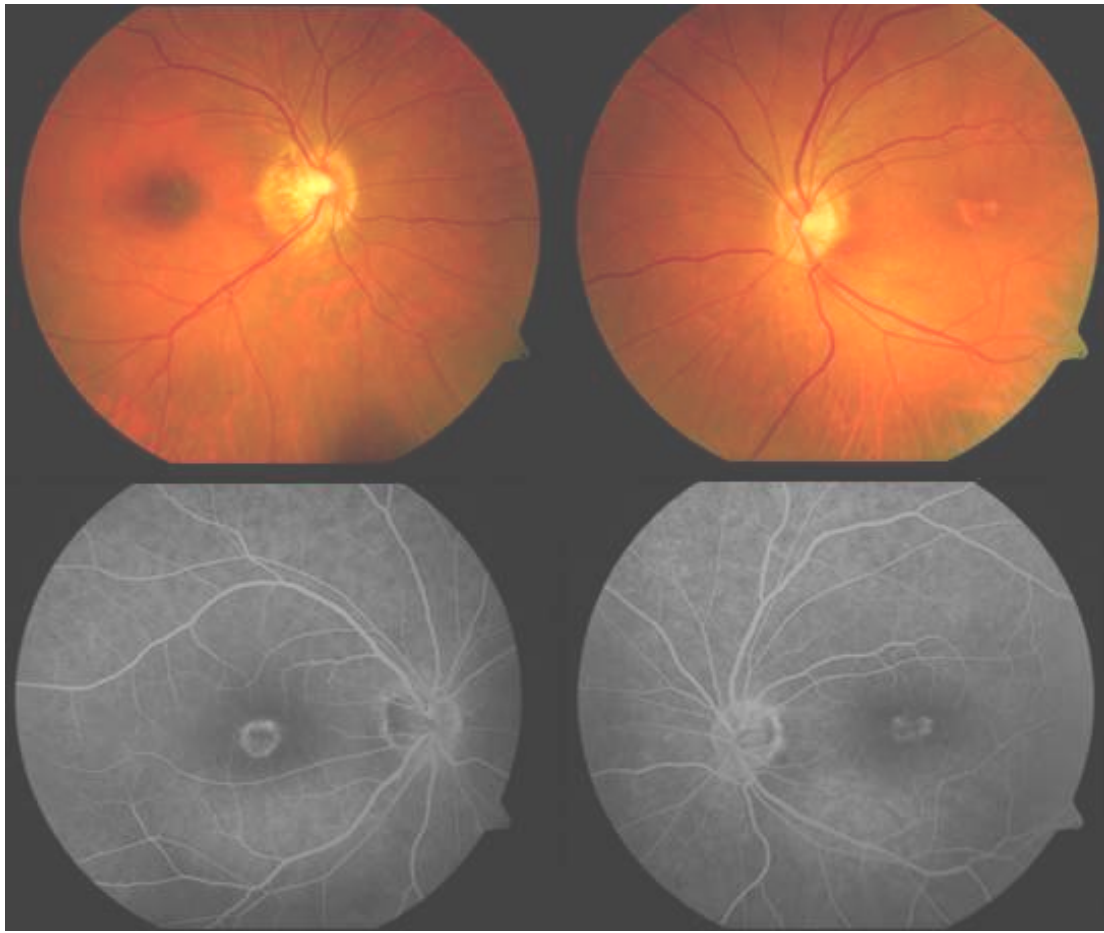
**Figura 57. Retinografías y fotografías de AFI de ambos ojos de una paciente con Distrofia Macular.**

Mediante análisis molecular next generation sequencing (NGS) se han estudiado los siguientes genes: ABCA4, BEST1, CERKL, CNGB3, EFEMP1, ELOVL4, FZD4, GUCA1A, GUCY2D, LRP5, MFRP, NDP, OPA1, OPA3, PROM1, PRPH2, RAB28, RPGR, RS1, TIMP3, TMEM126A. Sin embargo, el estudio genético no fue concluyente ya que no se identificaron variantes genéticas asociadas a distrofia macular ni a otras distrofias retinianas específicas como la enfermedad de Stargardt o la distrofia de conos y bastones. En esta paciente se ha descartado la Enfermedad de Best pese a la sospecha diagnóstica inicial.

**Caso 3.-** Mujer de 56 años que presenta disminución de visión en ambos ojos desde hace años, dificultad en la visión de colores y presencia de escotomas al

parecer y según le han diagnosticado, por padecer la enfermedad de Stargardt. El examen demuestra una AVMC en OD de 0,4 y en OI de 0,5. PIO normal de 15 y 16 mm Hg y esclerosis de cristalino muy inicial en la exploración biomicroscópica. La exploración del fondo de ojo permite apreciar la lesión macular bilateral. La AFI demuestra la presencia de un efecto ventana que se manifiesta con la hiperfluorescencia de la mácula (Figura 58).

El estudio genético demuestra la mutación en Cr1 del gen ABCA4 (*denominado: gen transportador unido a adenosina trifosfato: ATP que codifica una proteína del borde de la membrana de los discos en los SEF*), confirmando el diagnóstico de ES.

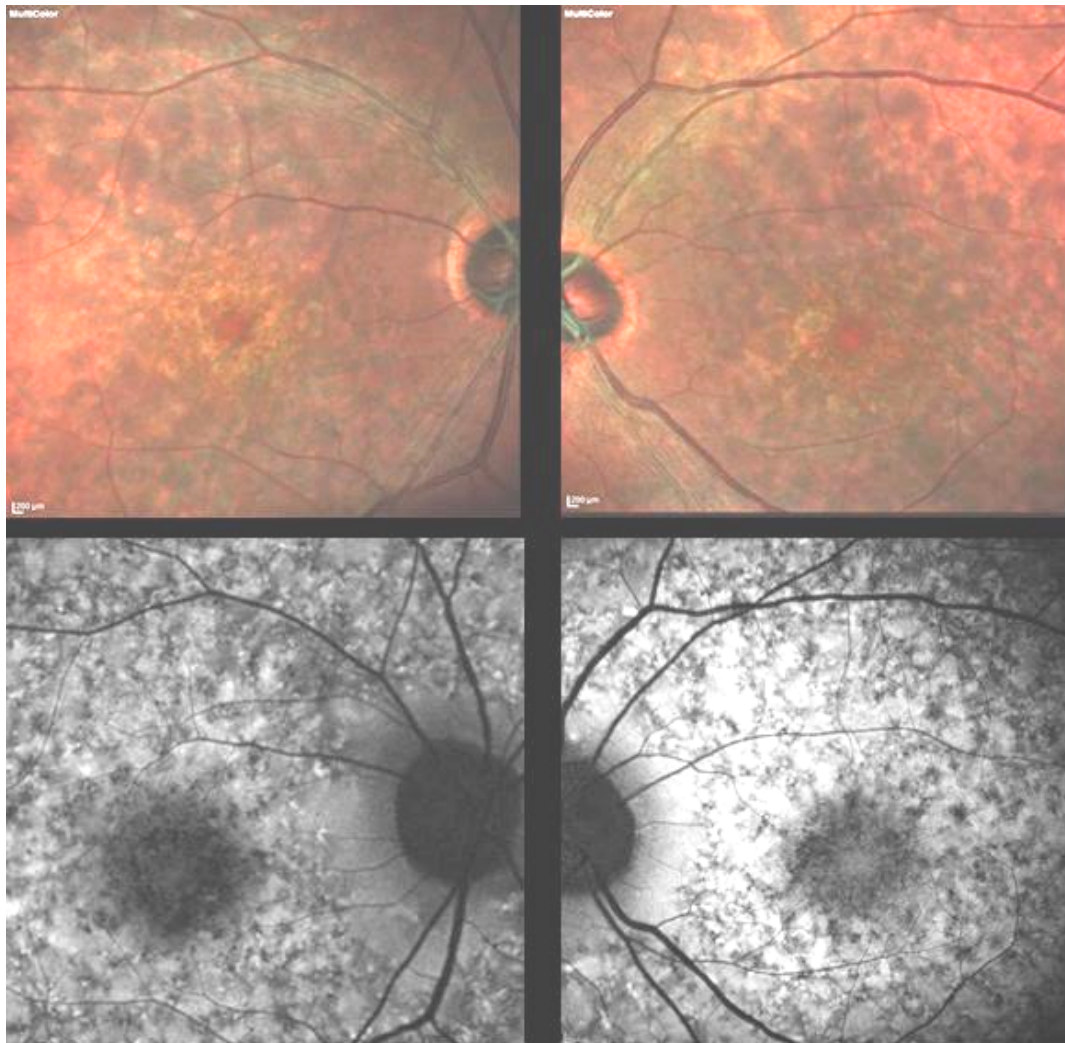


**Figura 58.** Retinografías y fotografías de AFI de ambos ojos de una paciente con *Distrofia Macular (enfermedad de Stargardt)*.

**CASO 4.-** Varón de 42 años de edad diagnosticado de enfermedad de Stargardt avanzada. Presenta AVMC OD 0,2 y AVMC OI 0,3. Las imágenes del fondo de ojo (retinografías de color) fueron tomadas a 100° muestran el patrón típico de lesión macular aunque mediante la AFI (tomada a 100° y 200°) se confirma la afectación de un acúmulo de lipofucsina en las células del epitelio pigmentario de la retina (Figura 59). Hay que resaltar que el grado y el patrón de la zona de atrofia en el área macular varían y no siempre se correlaciona con el grado de pérdida visual.



El análisis molecular demuestra la la mutación del gen ABCA4, confirmando el diagnóstico de ES.



**Figura 59. Retinografías y fotografías de AFI de ambos ojos de un paciente con Distrofia Macular (enfermedad de Stargardt - fundus flavimaculatus).**

## 6.3 Los resultados obtenidos de la exploración mediante

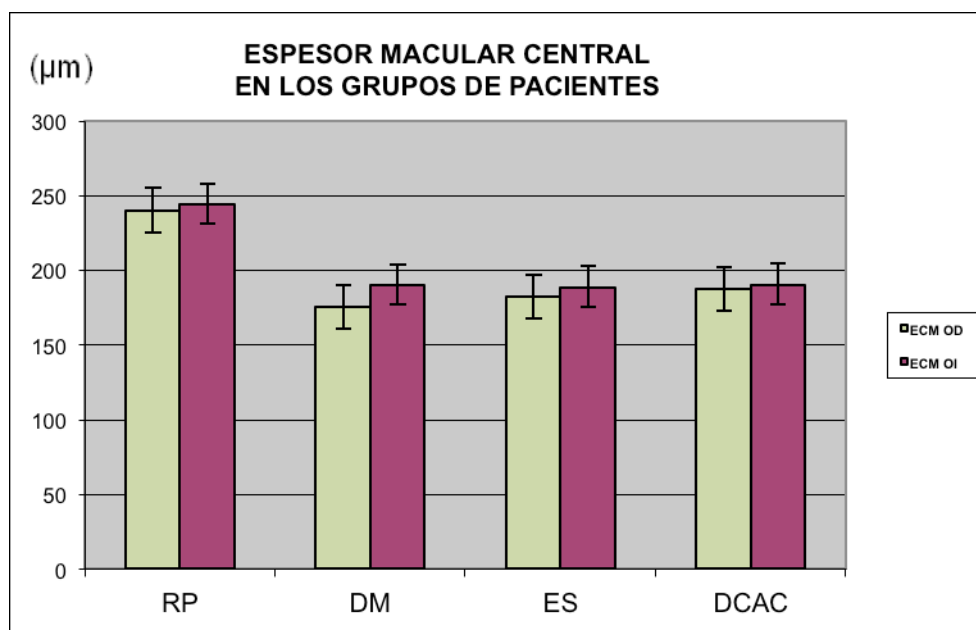
### SD-OCT

El examen se realizó mediante SD-OCT Cirrus® (Carl Zeiss Meditec Iberia) o mediante SD-OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering, Germany).

Los resultados obtenidos del procesamiento de los datos obtenidos del examen OCT en los pacientes del estudio se muestran a continuación.

La exploración OCT demostró que el EMC (expresado en  $\mu\text{m}$ ) de todos los pacientes incluidos en el estudio, varió entre un rango de 117 a 300  $\mu\text{m}$  para el OD con una media de  $178,5 \pm 36,9$   $\mu\text{m}$  para el mismo ojo, y entre un rango de 152 a 304  $\mu\text{m}$  para el OI, con una media de  $185,7 \pm 29,5$   $\mu\text{m}$  para el OI, apreciando unos valores significativamente inferiores entre los pacientes con distrofias retinianas ( $p \leq 0,001$ ), a los considerados normales para ambos dispositivos (EMC:  $255,66 \pm 8,61$   $\mu\text{m}$  para Cirrus® y para Spectralis®  $270,2 \pm 22,5$   $\mu\text{m}$ ), según consta en diversos artículos de revisión que se discutirán en la sección siguiente.

Atendiendo a la distribución de pacientes según el diagnóstico, el EMC medio era significativamente mayor en los pacientes con RP y menor en los pacientes con DM, ES o DCAC, siendo los valores de estas tres últimas patologías muy similares entre sí. Además, los datos de cada ojo fueron también muy parecidos entre los pacientes de cada una de las enfermedades incluídas en el estudio (Figura 60)

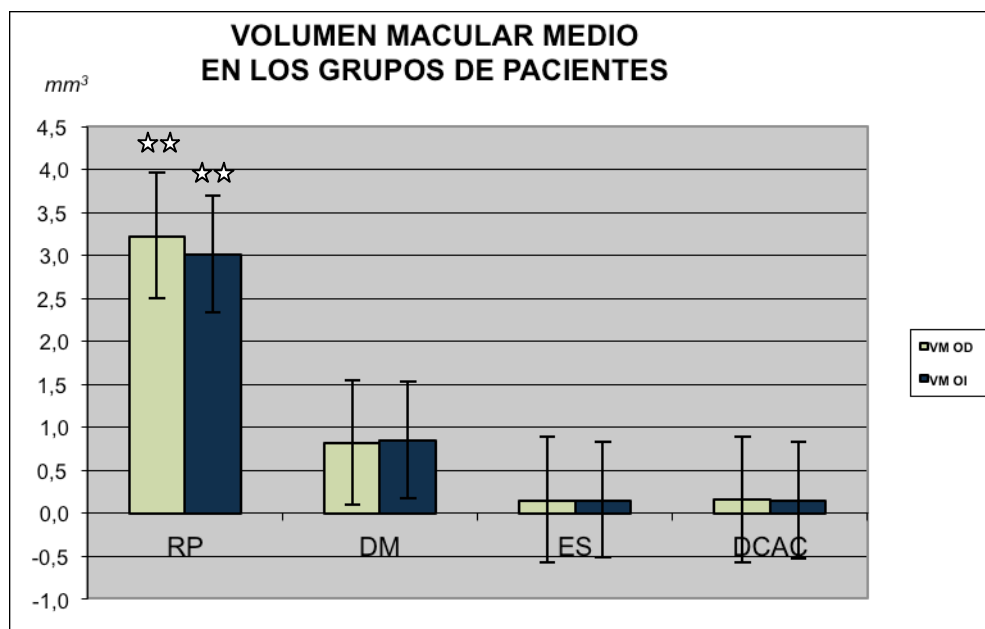


**Figura 60.** La gráfica muestra el EMC en los grupos de pacientes con distrofia retiniana. Los datos son media  $\pm$  error típico de cada grupo de distrofias.  $p < 0.001$

La exploración OCT también demostró que el volumen VM medio (expresado en  $\text{mm}^3$ ) de todos los pacientes del estudio fue de  $2,09 \pm 3,56 \text{ mm}^3$  para el OD (rango entre 0,11 a  $11,5 \text{ mm}^3$ ) y de  $1,91 \pm 3,45 \text{ mm}^3$  para el OI (rango entre 0,11 a  $11,9 \text{ mm}^3$ ). Todos los datos estaban significativamente disminuidos en los pacientes con distrofias retinianas ( $p < 0,001$ ) al comparar con los valores de normalidad establecidos como  $10 \pm 0,17 \text{ mm}^3$  para Cirrus® como se comentará en la sección de discusión.

Los datos obtenidos del VM medio de los pacientes afectados de DM, ES o DCAC eran significativamente muy inferiores ( $p < 0,001$  para cada enfermedad) que el de los pacientes con RP, aunque los valores individuales fueron diferentes entre los pacientes de cada grupo diagnóstico, siendo los menores los correspondientes a pacientes con ES y además los valores del error típico eran

muy grandes por la gran variabilidad de los resultados interindividuales que aportaron estos datos (Figura 60).



**Figura 61.** La gráfica muestra los resultados de la exploración OCT del volumen macular medio en los grupos de pacientes con distrofia retiniana. Los datos son media  $\pm$  error típico de cada grupo de distrofias.

Además, los hallazgos cualitativos han sido distintos para cada subgrupo diagnóstico, mostrando las características estructurales de la retina en el examen SD-OCT.

Hemos seguido el protocolo de determinación del EMC/VM para las 9 áreas ETDRS. Además, la retina más externa se ha examinado evaluando la presencia de las 4 líneas hiperrefringentes paralelas (separadas entre sí por unas líneas de reflectividad menor). La más interna y menos evidente corresponde a la MLE. A continuación se identifica una línea ancha que corresponde a los SEF/SIF, que correlaciona anatómicamente con los elipsoides de conos localizados en la

porción más externa del SIF. A continuación está la línea hiperrefringente que corresponde a los terminales sinápticos de los SEF, o a la conocida como la membrana de Verhoeff, descrita por este autor relacionándola con las uniones apicales de las células del EPR. La cuarta línea, la que está situada más exterior corresponde a la hiperrefringencia de las células del EPR/membrana de Bruch. Todos los pacientes del estudio han presentado (en distintos grados de severidad) anomalías en la integridad e intensidad de refringencia de las cuatro líneas típicas de la retina externa. Además, en todos los grupos de pacientes incluidos en este estudio, pero especialmente en el grupo de RP los hallazgos de OCT correspondientes a la línea de los segmentos internos (SIF) y externos (SEF) de fotorreceptores se han valorado de forma cualitativa de acuerdo a la reflectividad y apariencia de la misma, clasificando en cuatro tipos distintos:

- Tipo 0 en el que los hallazgos de SD-OCT son completamente normales
- Tipo 1, en el que se aprecia pérdida irregular de la banda correspondiente a la porción de elipsoides del SIF a nivel foveal, acompañada de obscuridad del límite entre el SIF y la MLE. Se observa también la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento moderado del EPR.
- Tipo 2, en el que se aprecia adelgazamiento de la retina central y pérdida parcial de la banda del SIF. Aquí se observa además de una forma moderada-severa la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento del EPR.
- Tipo 3, en el que se puede observar la casi desaparición de toda la banda correspondiente al SIF.

Así pues, en los pacientes con RP, se examinó específicamente el SEF/SIF y la MLE, y nuestros resultados confirmaron que el complejo SEF/SIF estaba

ausente de la región foveal en el 16% de nuestros pacientes (tipo 3), alterado en casi 2/3 de los casos (tipos 1 y 2). También se observó que la MLE estaba prácticamente ausente en el 20% de los ojos, pero la MLI fue visible en los 2/3 de pacientes con RP. Además se apreció la alteración de la interfaz vítreo-retiniana en casi la totalidad de este grupo con RP. Estos hallazgos confirman que la RP afecta no solo a los fotorreceptores sino a todas las capas retinianas.

El grupo diagnosticado de ES presentó un complejo RPE/membrana de Bruch atrófico en varias zonas. La línea correspondiente a los elipsoides solamente se pudo identificar en las áreas sanas por fuera de la lesión. La zona de interdigitaciones de las células del EPR no estaba presente en la fovea de la mayoría de estos pacientes.

En los pacientes con distrofia macular viteliforme se aprecia en el SD-OCT con el protocolo de EMC en las zonas de material depositado hiperreflectividad subretiniana con atenuación de la luz a su paso. En las áreas donde existía hiporreflectividad esta se debía a presencia de líquido subretiniano a este nivel que separaba el EPR y el neuroepitelio. Cuando existía sobreelevación de la retina se apreciaba incremento de reflectividad subretiniana (material depositado y EPR) y atenuación de los tejidos subyacentes. Lo que es obvio es que en estos casos existía una pérdida de definición de las dos bandas hiperreflectivas observadas en condiciones normales a este nivel.

En los pacientes con DCAC, los hallazgos SD-OCT mostraron la desorganización de la CNE y SEF/SIF acompañados de un adelgazamiento global de la capa de fotorreceptores.

Además, en la muestra de nuestros pacientes con ES hemos identificado la presencia de tubulizaciones de retina externa en la exploración SD-OCT de tres de los 7 casos (45%), como una lesión redondeada cuya pared es hiperreflectiva en el límite del área de atrofia. También los hemos podido identificar en uno de los dos pacientes diagnosticados de distrofia de conos (50%), uno de los que presentaban distrofia en patrón (50%), en tres de los pacientes con DCAC y en 20 de nuestros pacientes con RP.

#### **6.4 Los datos obtenidos de la exploración mediante ERGmf.**

El examen electrofisiológico realizado a los pacientes del estudio aportó los valores correspondientes a los 5 anillos concéntricos explorados en sentido centrípeto, siendo el anillo 5 el más exterior y el anillo 1 el más central. Para comprender las variaciones encontradas, hay que recordar que la correspondencia del área estudiada para cada anillo es la siguiente:

- Anillo 1: Área central. Solo 1 hexágono: Área de 16°. (como referencia, el área papilar, situada a unos 15° de la mácula tiene un área de unos 2°).
- Anillo 2: Áreas concéntricas a 6,25°. Engloba 6 hexágonos. El área correspondiente es de 138°.
- Anillo 3: Áreas concéntricas a 11,5°. Engloba 12 hexágonos y abarca 432°.
- Anillo 4: Áreas concéntricas a 17,85°. Tiene 18 hexágonos, con un área de 918°.

- Anillo 5: Áreas concéntricas a 25,3°. Incluye 24 hexágonos y engloba un área de 1.656°.

Nuestros datos solo incluyen el análisis de los componentes kernel de primer orden. El parámetro escogido como dato representativo de la respuesta de los pacientes en cada una de estas áreas ha sido el producto escalar en nV/grados<sup>2</sup> que engloba las ondas N1 y P1. Su valor se ha obtenido al comparar las magnitudes y trazado de la onda obtenida con las del resto de los sujetos incluidos en el estudio. Los productos escalares bajos corresponden a aquellos pacientes que presentan ondas diferentes del estándar, ya sea en amplitud o en tiempo de latencia. Se denomina densidad y se expresa en nV/grados<sup>2</sup>.

Todos los pacientes examinados mostraron una buena señal para los estándares de ERGmf registrados dentro de los 8° centrales. Todos los protocolos se ajustaron a la normativa ISCEV. Así las diferentes señales fueron obtenidas, amplificadas y analizadas usando el sistema ERGmf descrito en la sección de material y métodos.

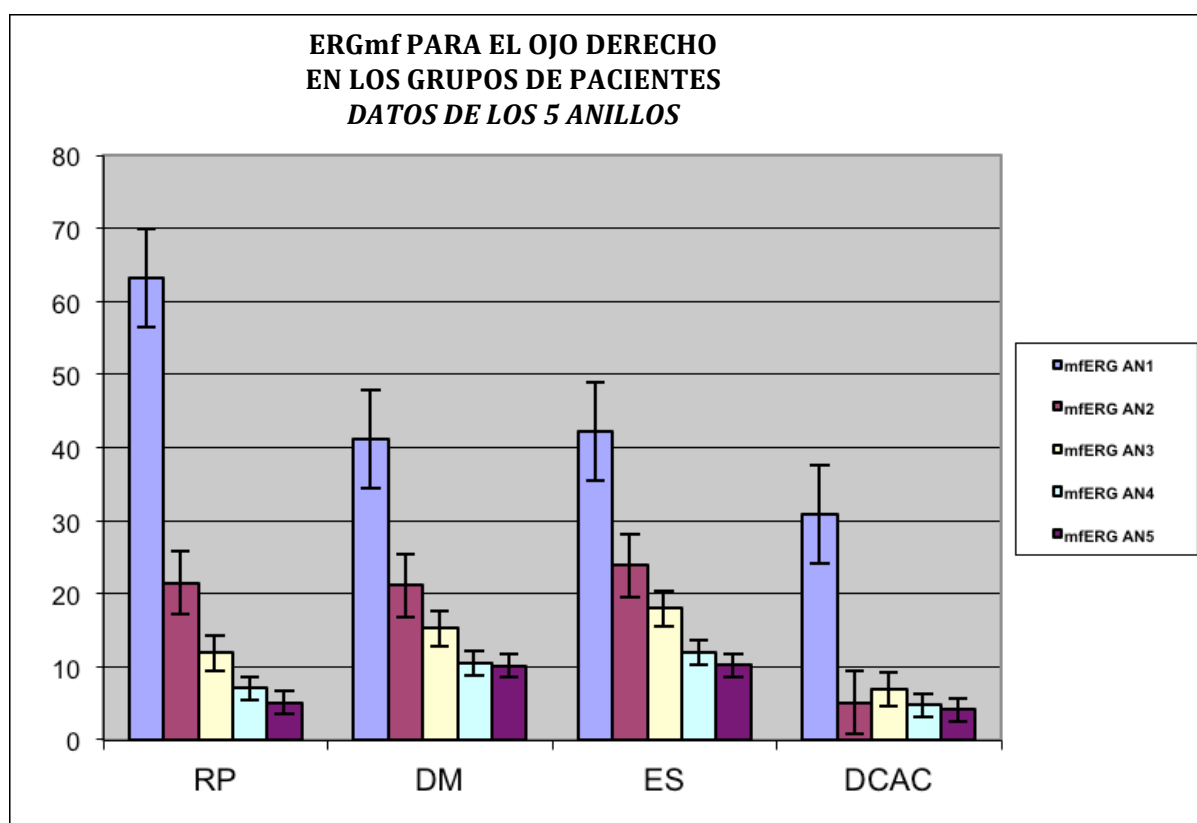
Los datos medios obtenidos de los OD de todos los pacientes del estudio respecto a la densidad (nV/grados<sup>2</sup>) han mostrado un patrón similar para los 5 anillos en cada uno de los grupos de pacientes, aunque los valores han sido superiores para los anillos 2, 3, 4 y 5 y los más mayores correspondiendo al anillo 1 (el más central), como queda reflejado en la figura 62.

De hecho, los pacientes con RP muestran una reducción generalizada de la densidad de las ondas y un aumento marcado de los tiempos de latencia.



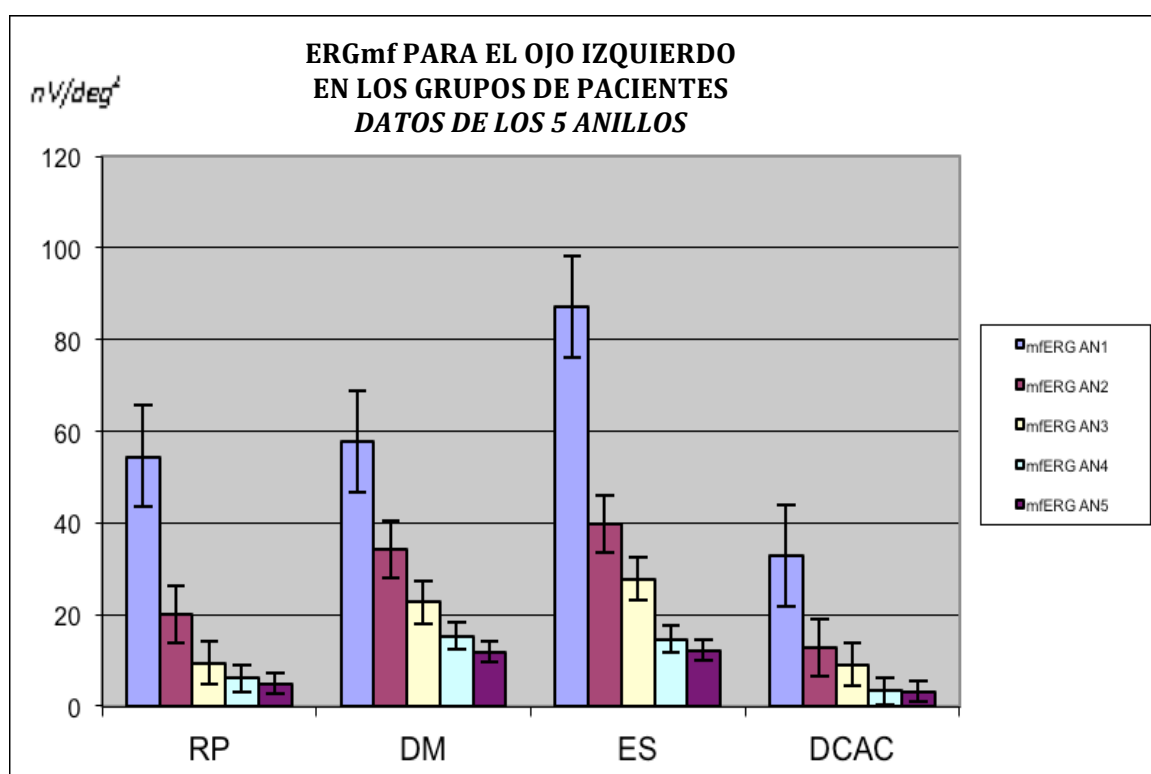
Por otra parte, en el mapa de ondas de los pacientes con DM, ES, y DCAC se aprecia la afectación selectiva del área macular. Si observamos en estos casos la figura tridimensional que ofrece el ERGmf, se comprueba la pérdida del pico central que coincide con la presencia de una respuesta patológica macular.

Además el grupo que mostraba mayor disminución de las amplitudes correspondientes a los 5 anillos fue el de los pacientes con DCAC, en comparación con el resto de pacientes.



**Figura 62.** La gráfica muestra los resultados de la exploración del OD mediante ERGmf de los 5 anillos concéntricos en los grupos de pacientes con distrofia retiniana. Los datos son media  $\pm$  error típico de los valores de la densidad ( $\text{nV/grados}^2$ ) en cada grupo de distrofias.

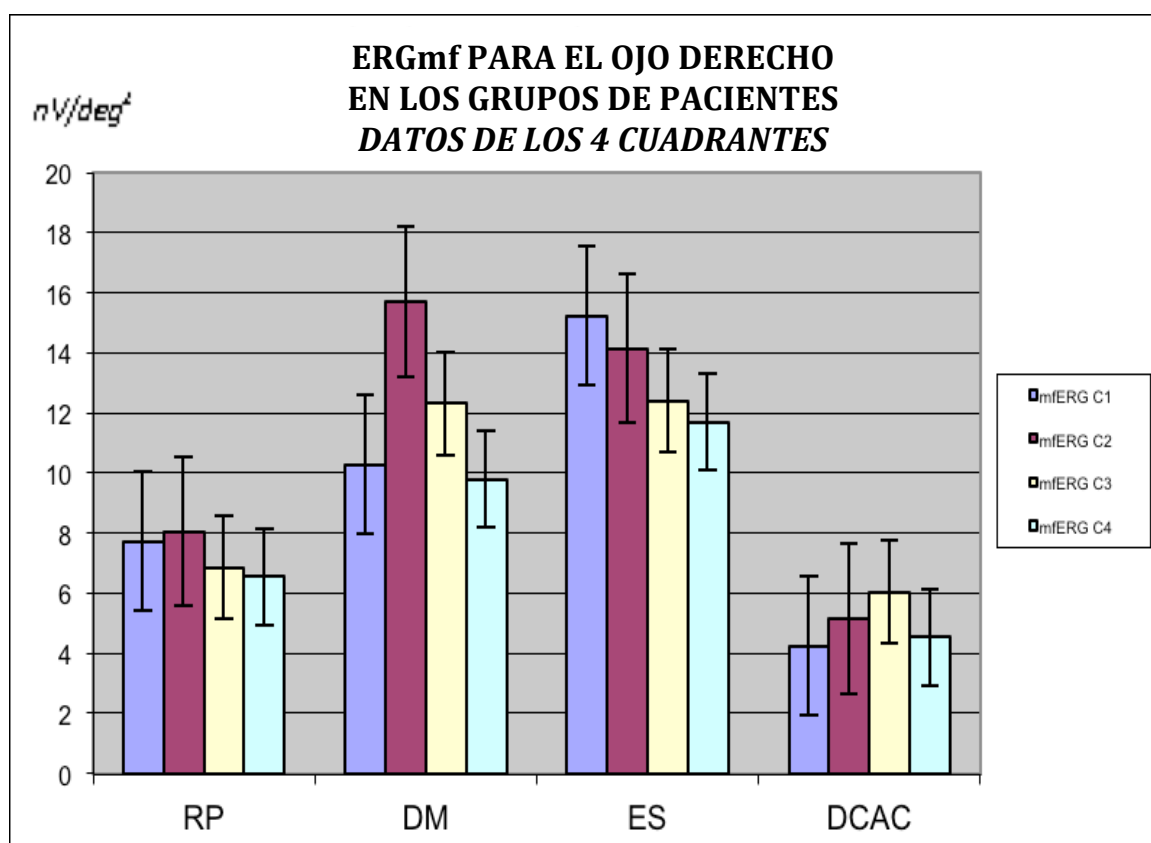
De la misma forma, la exploración mediante ERGmf para el OI ha mostrado un patrón diferente para los 5 anillos en cada uno de los grupos de pacientes. Tomando como referencia el anillo 1, el más central, el resto de valores de los anillos 2, 3, 4 y 5 eran inferiores al primero en cada una de las patologías, aunque mostraban diferencias entre los grupos de pacientes, siendo menores en el grupo DCAC (Figura 63). De hecho, en relación al nivel de significación estadística en la exploración ERGmf del OI en todas las enfermedades se apreció que los valores del 1º y 2º anillos eran estadísticamente significativos para las 4 patologías. Entre los valores del 2º y 3er anillos existían diferencias significativas en los pacientes con RP, DM, ES, pero no en los DCAC.



**Figura 63.** La gráfica muestra los resultados de la exploración del OI mediante ERGmf de los 5 anillos concéntricos en los grupos de pacientes con distrofia retiniana. Los datos son media  $\pm$  error típico de cada grupo de distrofias.

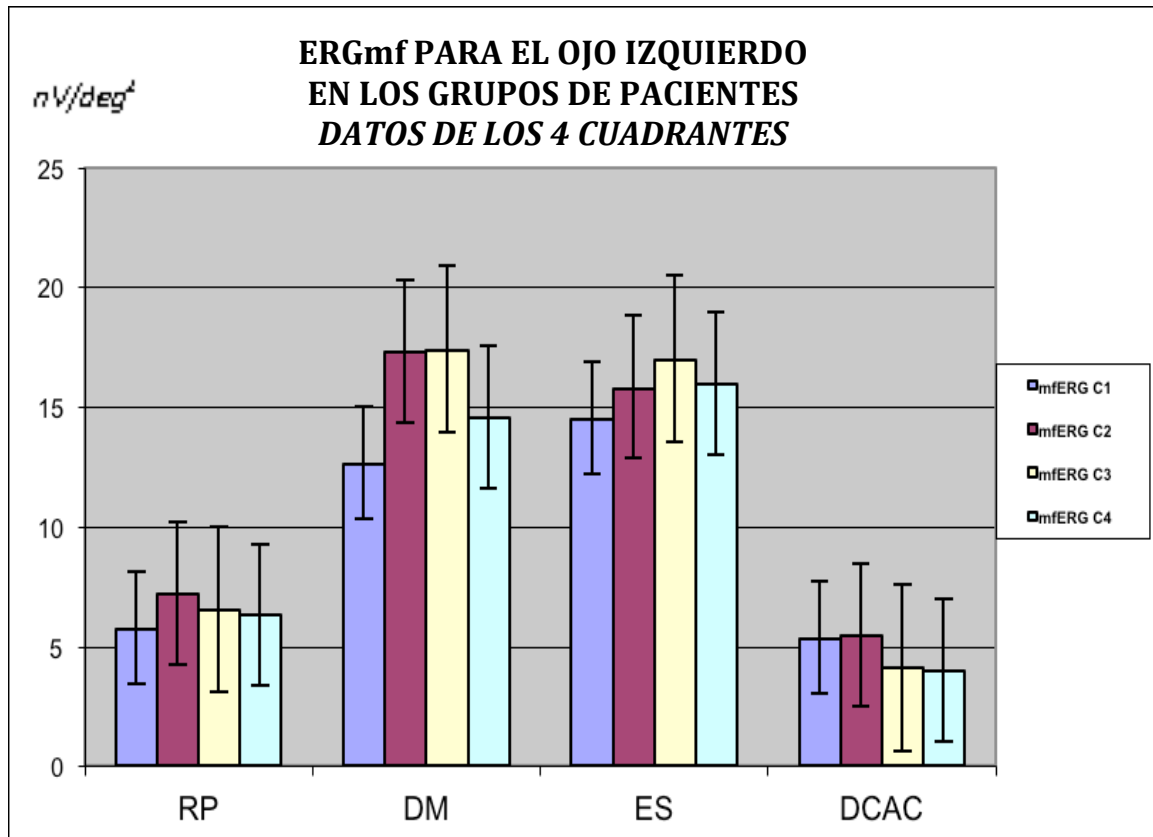
El examen mediante ERGmf proporcionó los datos de las amplitudes, según los cuatro cuadrantes, estando estos organizados en sentido contrario a las agujas del reloj, correspondiendo el cuadrante 1 a la zona supero-nasal de la retina, el cuadrante 2 a la zona ínfero-nasal, el cuadrante 3 a la zona temporo-inferior y el 4 correspondiendo a la zona de retina temporo-superior. Este análisis por cuadrantes permitió apreciar que en el OD los datos fueron muy diferentes en los cuatro cuadrantes y en los grupos de pacientes.

Las respuestas de los 4 grupos diagnósticos han sido variadas, con los menores valores correspondieron a los pacientes diagnosticados de DCAC que presentaban amplitudes muy bajas en las 4 zonas retinianas estudiadas. Las mayores amplitudes correspondiendo a la zona ínfero-nasal en los pacientes con DM y a la zona supero-nasal en los diagnosticados de ES (Figura 64).



**Figura 64.** La gráfica muestra los resultados de la exploración del OD mediante ERGmf de los 4 cuadrantes en los grupos de pacientes con distrofia retiniana. Los datos son media  $\pm$  error típico de cada grupo de distrofias.

Cuando se analizaron los datos correspondientes al OI, los resultados demostraron que los mayores valores pertenecieron a los pacientes que sufrían DM o ES, y los menores valores correspondían a los grupos de pacientes que padecían RP o DCAC (como puede apreciarse en la figura 65).



**Figura 65.** La gráfica muestra los resultados de la exploración del OI mediante ERGmf de los 4 cuadrantes en los grupos de pacientes con distrofia retiniana.  
Los datos son media  $\pm$  error típico de cada grupo de distrofias.

## 6.5 La integración de los resultados del examen OCT y ERGmf. Análisis multimodal.

A una muestra representativa de los pacientes del estudio que presentaban diagnóstico de certeza para cada una de las patologías retinianas incluidas en este trabajo, se ha efectuado la integración de los resultados de los dos exámenes OCT y ERGmf, de todos los participantes del estudio distribuidos por edad y sexo, y según el diagnóstico de cada uno tal como muestra la tabla 4.

	RP (n=7)		DM (n=5)		ES (n=2)		DCAC (n=2)	
Sexo	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Núm	5	2	0	5	1	1	0	2
Edad	49±13	35±25	-	47±19	42	47	-	49±2

**Tabla 4.- Número de pacientes reflejados en las fichas diagnósticas que se mostrarán a continuación, de acuerdo al diagnóstico de inclusión en cada grupo (n=16).**

Se incluyen en las fichas diagnósticas que protocolizó y estructuró para este estudio el Dr. Gallego-Pinazo, (numeradas del 1 al 16) los datos de la exploración oftalmológica correspondientes a cada ojo: AVMC OD, AVMC OI, EMC OD, EMC OI, VM OD, VM OI, amplitudes de los 5 ANILLOS OD, amplitudes de los 5 ANILLOS OI, amplitudes de los 4 CUADRANTES OD, amplitudes de los 4 CUADRANTES OI. También se incluyen las imágenes obtenidas de la exploración OCT y del ERGmf (mapa de ondas y 3D).

A todos los pacientes se les determinó el EMC y VM mediante el examen OCT. Además, Para los pacientes con RP se clasificó la línea correspondiente a los

segmentos internos y externos de los fotorreceptores en 3 grupos según la reflectividad: Grupo 1 no existe; Grupo 2, parcialmente intacta; Grupo 3, intacta.

De esta muestra de 16 pacientes que como se ha explicado anteriormente son los representativos de toda la muestra (34,5% de la muestra total de pacientes con distrofia retiniana), casi todos tenían afectados ambos ojos. En los pacientes que solo tenían afectado un ojo, la ficha corresponde al mismo. La muestra de estos 19 pacientes incluía aquellos diagnosticados inicialmente de RP, DCAC, DM (distrofia de conos, distrofia drusenoide/drusas familiares, y otras distrofias maculares) y pacientes con ES.

Nº PACIENTE: 1	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 38	SEXO: Masculino	AVOD: 1

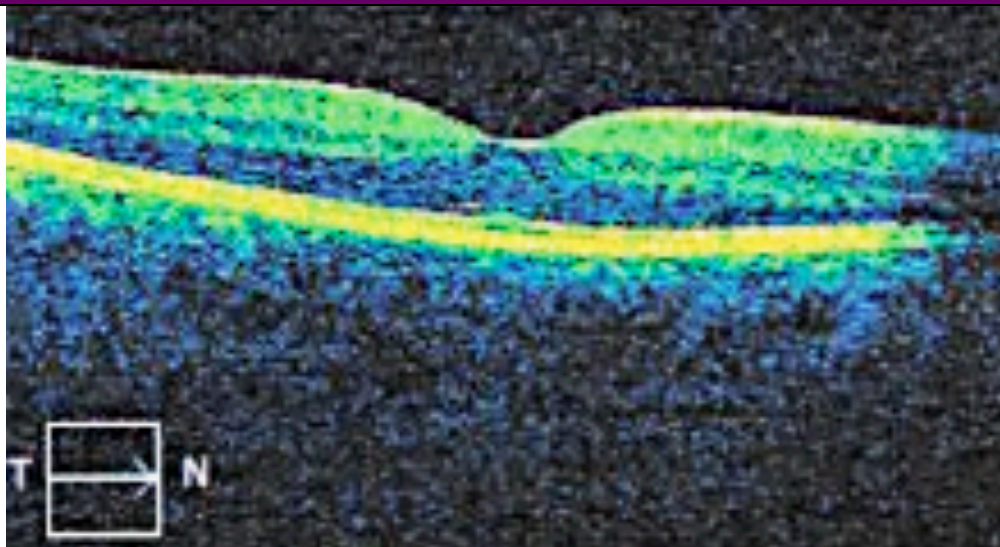
### PARÁMETROS OCT

EMC	328 $\mu\text{m}$
VM	10 $\text{mm}^3$

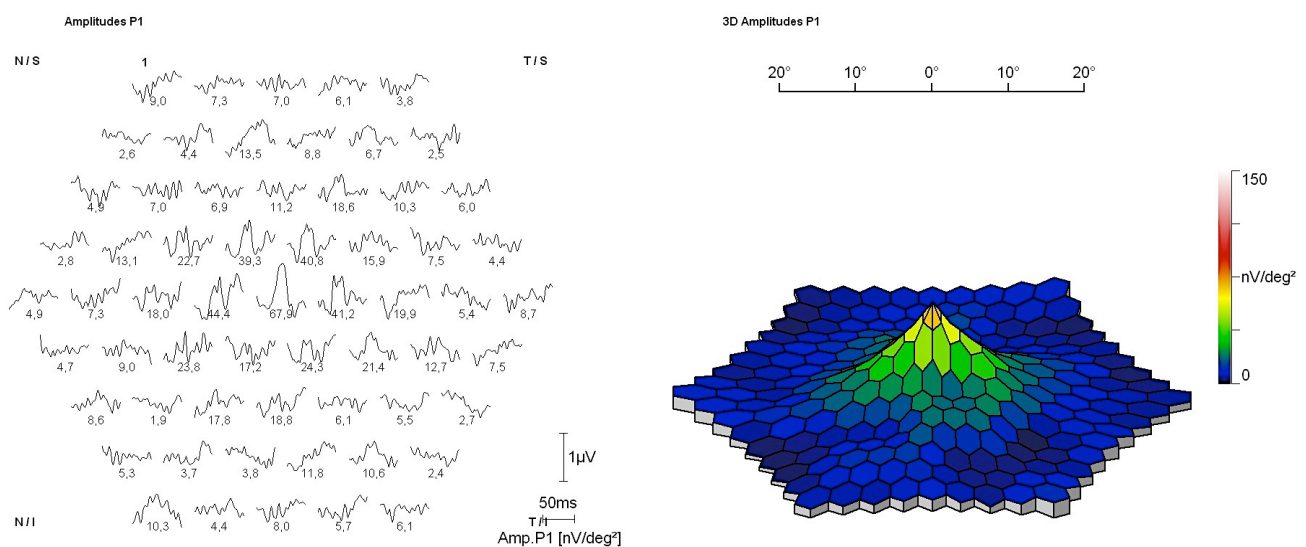
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	67,9	30,4	13,9	3,55	2,31
CUADRANTES (nV/deg <sup>2</sup> )	4,84	3,52	4,18	5,21	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)





Nº PACIENTE: 1	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Izquierdo
EDAD: 38	SEXO: Masculino	AVOI: 0,5

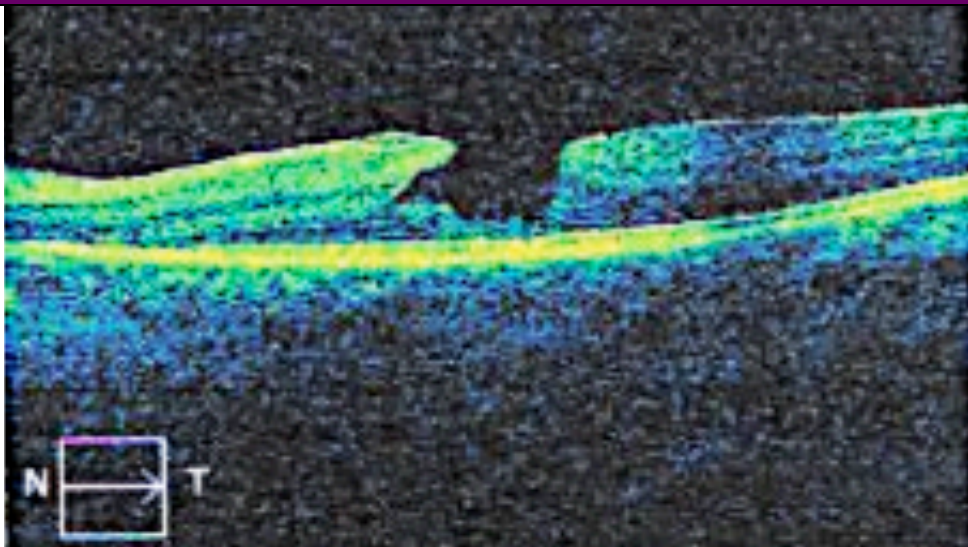
### PARÁMETROS OCT

EMC	277 $\mu\text{m}$
VM	9,6 $\text{mm}^3$

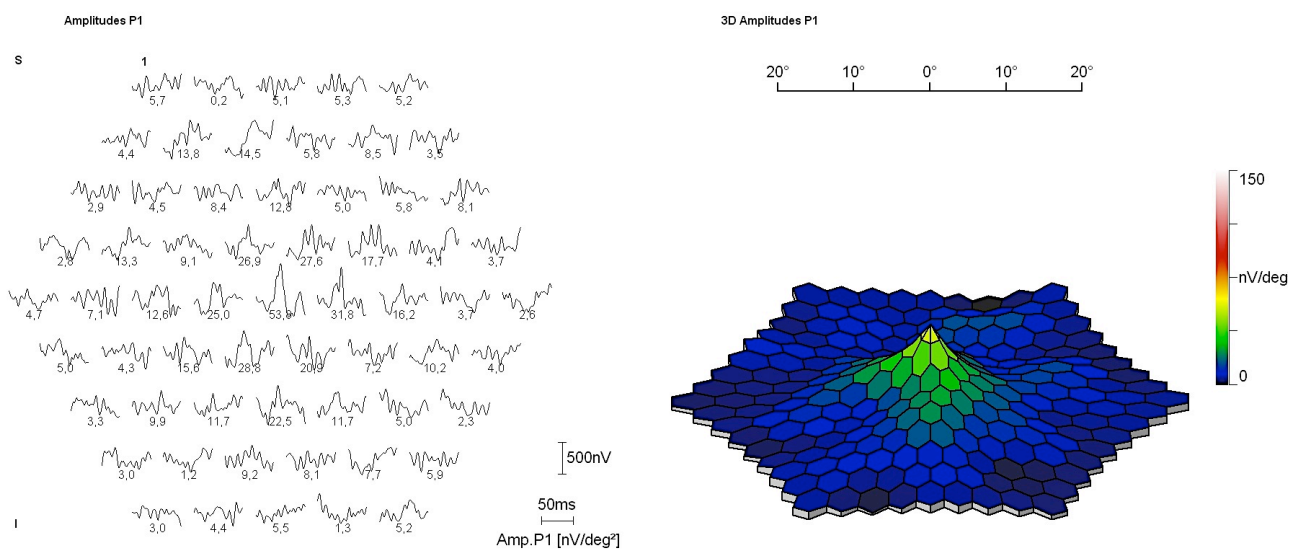
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	53,8	20,6	8,33	3,11	1,17
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	1,93	3,43	2,38	3,15	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 2	DIAGNOSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 45	SEXO: Masculino	AVOD: 0,4

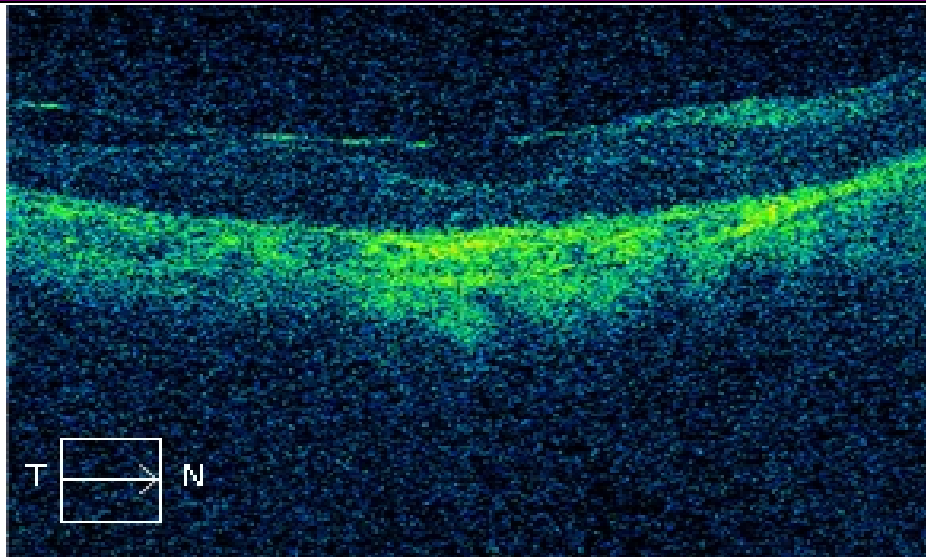
### PARÁMETROS OCT

EMC	280 $\mu\text{m}$
VM	11,5 $\text{mm}^3$

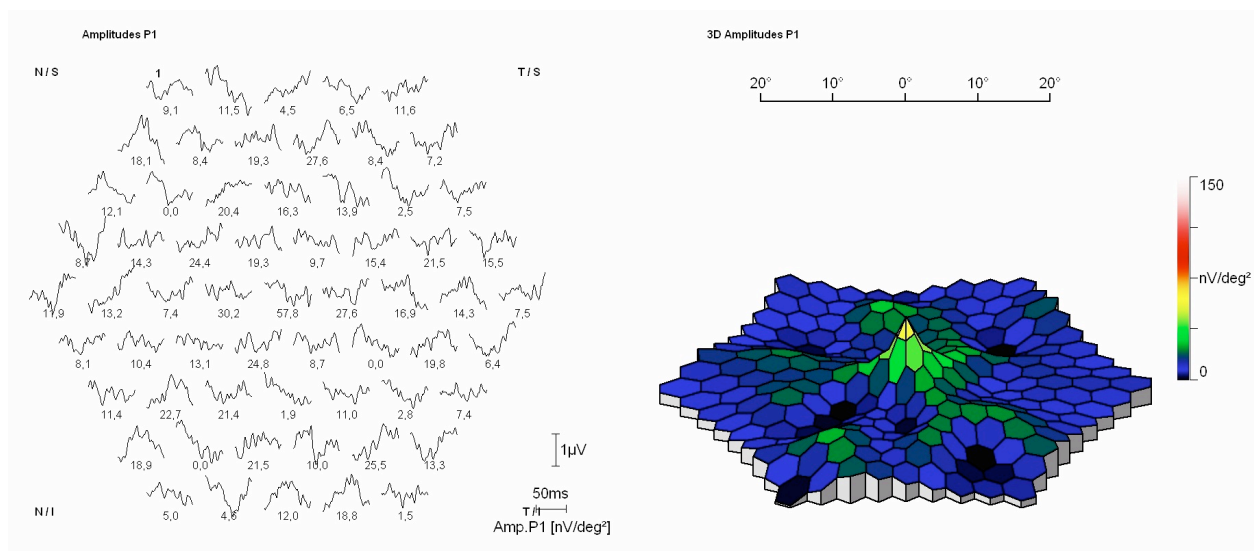
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	56,3	7,02	2,29	2,52	0,91
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	3,56	1,99	1,42	1,77	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 3	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 57	SEXO: Masculino	AVOD: 0,25

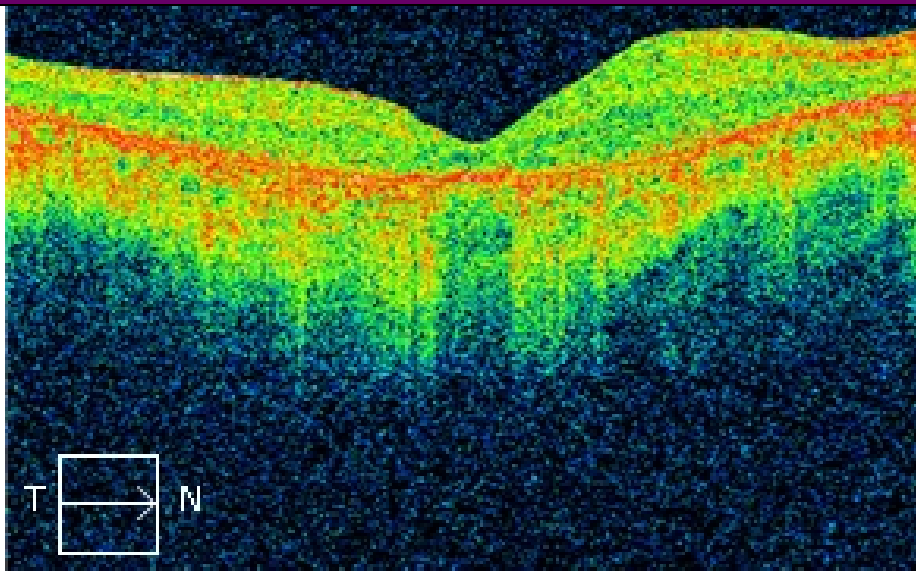
### PARÁMETROS OCT

EMC	206 $\mu\text{m}$
VM	8,8 $\text{mm}^3$

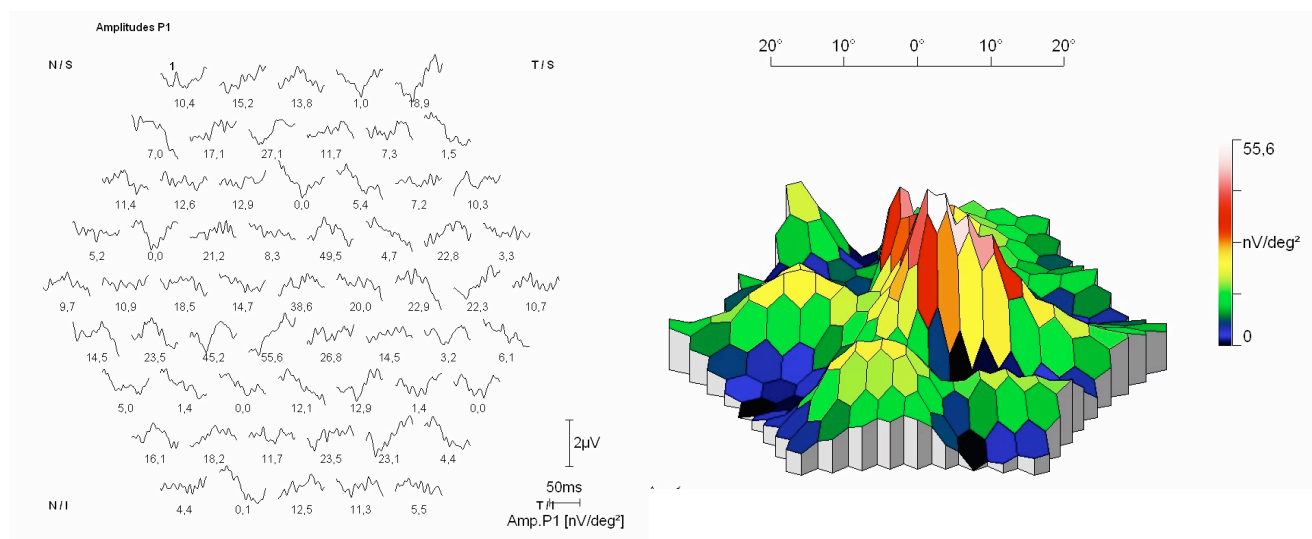
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	126,6	6,73	7,73	5,06	3,84
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	7,15	6,08	3,88	9,6	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)

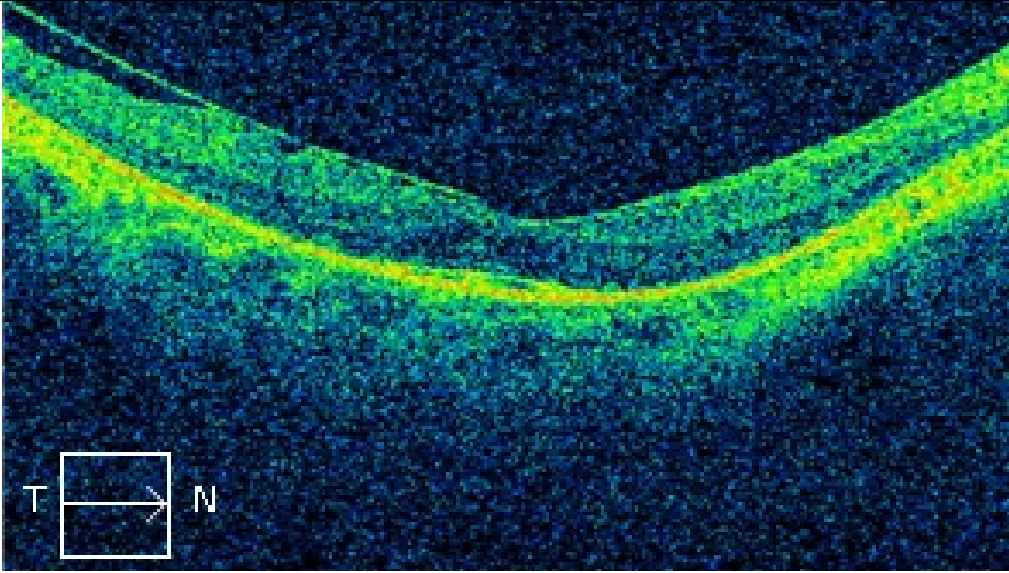


Nº PACIENTE: 4	DIAGNOSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 54	SEXO: Femenino	AVOD: 0,6

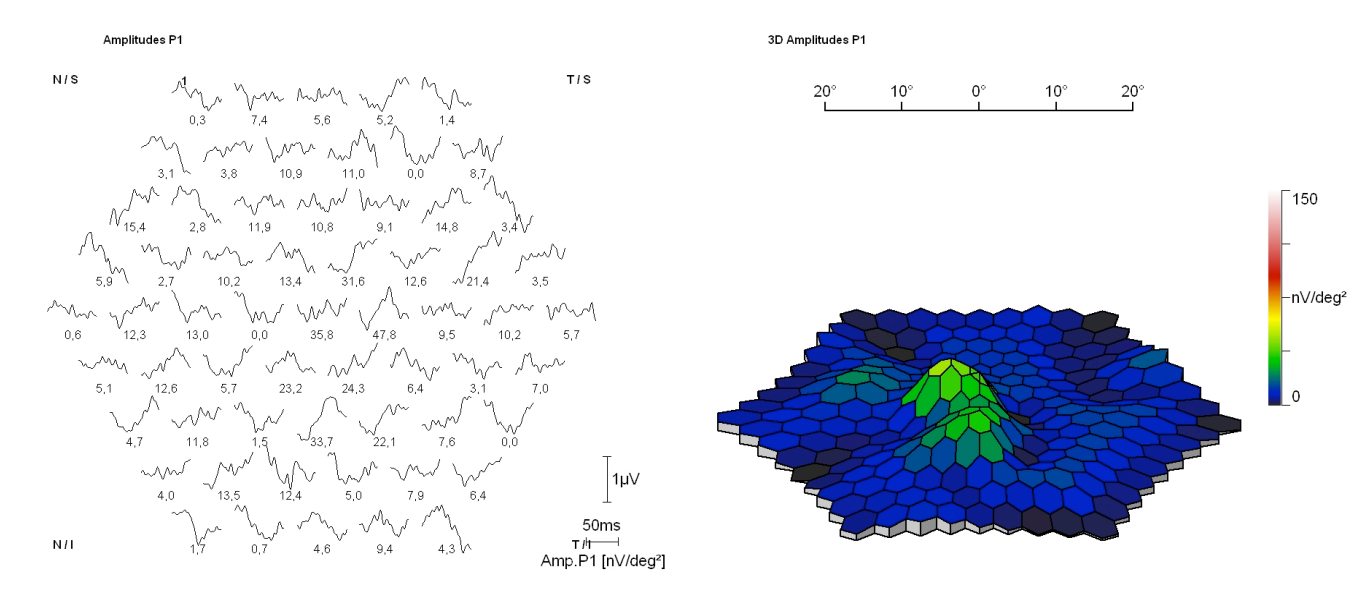
PARÁMETROS OCT	
EMC	251 $\mu\text{m}$
VM	8,5 $\text{mm}^3$

PARÁMETROS ERGmf					
ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	24,3	14,4	5,38	1,31	1,31
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	2,56	1,39	0,28	0,43	

OCT



ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 4	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Izquierdo
EDAD: 54	SEXO: Femenino	AVOI: 0,3

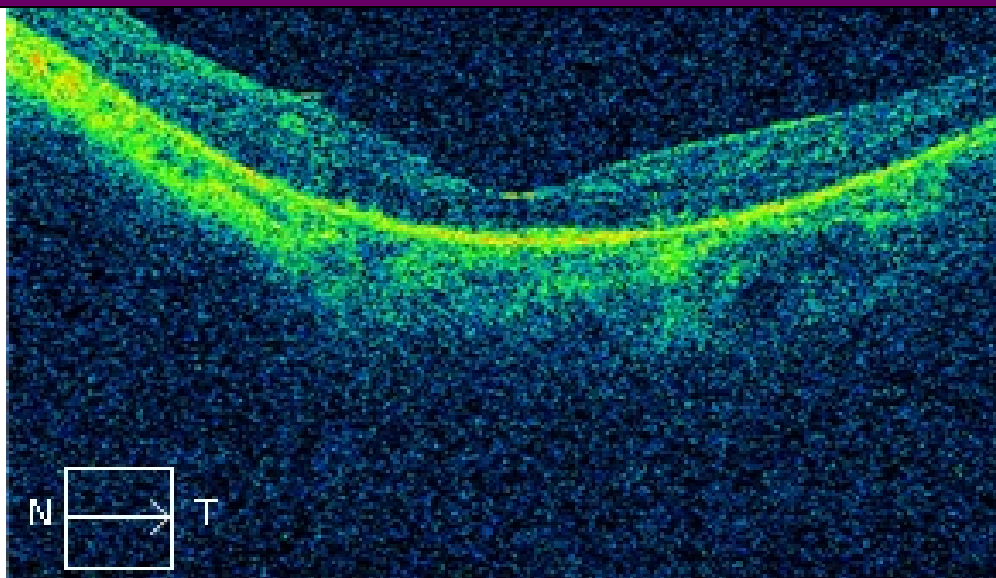
### PARÁMETROS OCT

EMC	172 $\mu\text{m}$
VM	7,8 $\text{mm}^3$

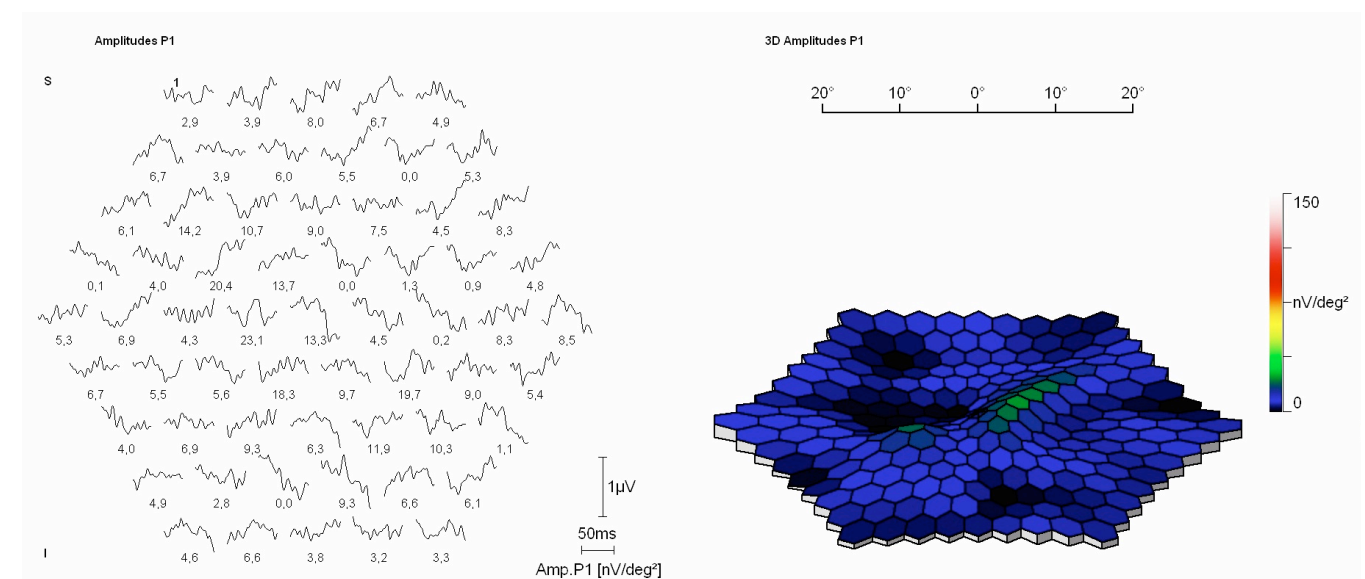
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	13,3	6,93	4,75	0,62	1,71
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	1,66	3,01	1,56	2,97	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)





Nº PACIENTE: 5	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 58	SEXO: Masculino	AVOD: 0,2

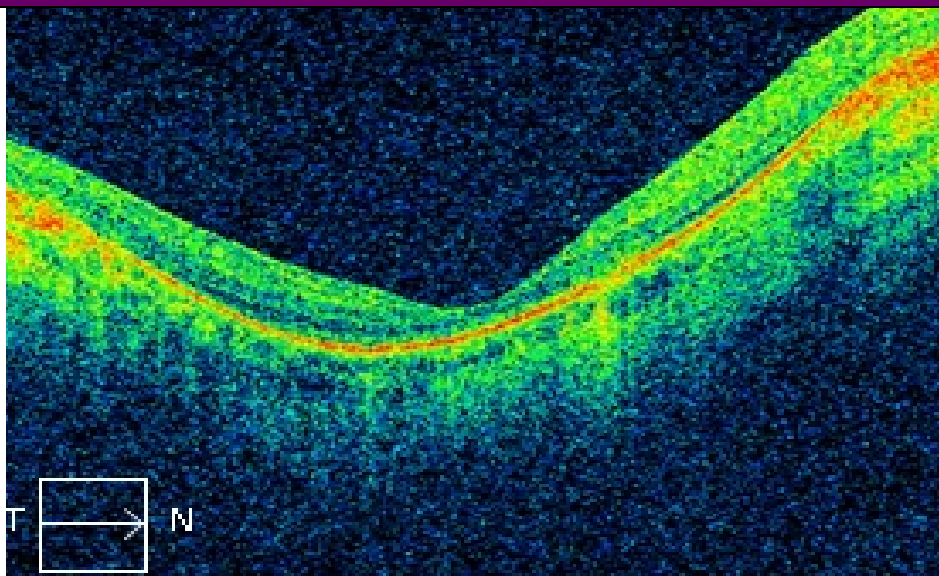
### PARÁMETROS OCT

EMC	146 $\mu\text{m}$
VM	6,4 $\text{mm}^3$

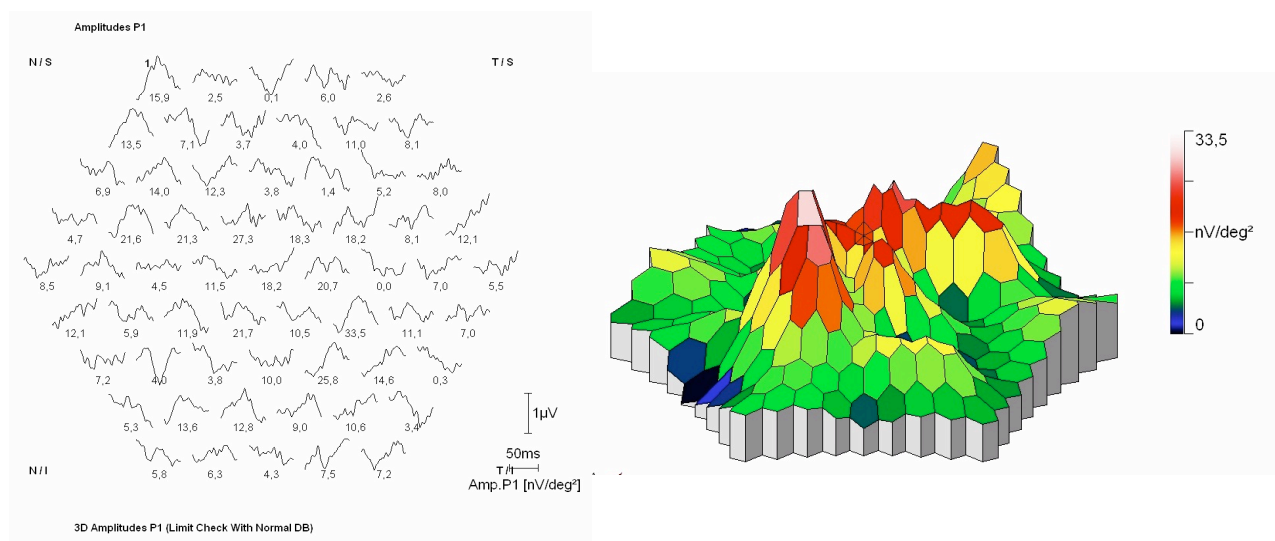
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	52,3	20	6,4	7,48	0,87
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	2,53	2,73	5,23	6,6	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 6	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 26	SEXO: Masculino	AVOD: 1

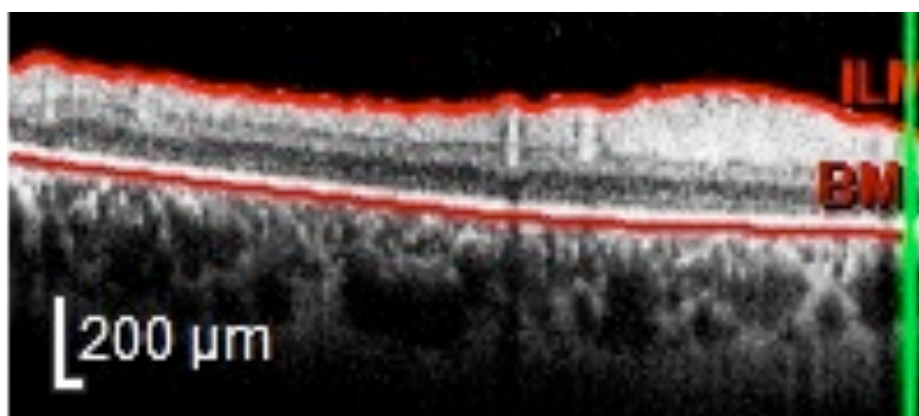
### PARÁMETROS OCT

EMC	317 $\mu\text{m}$
VM	0,25 $\text{mm}^3$

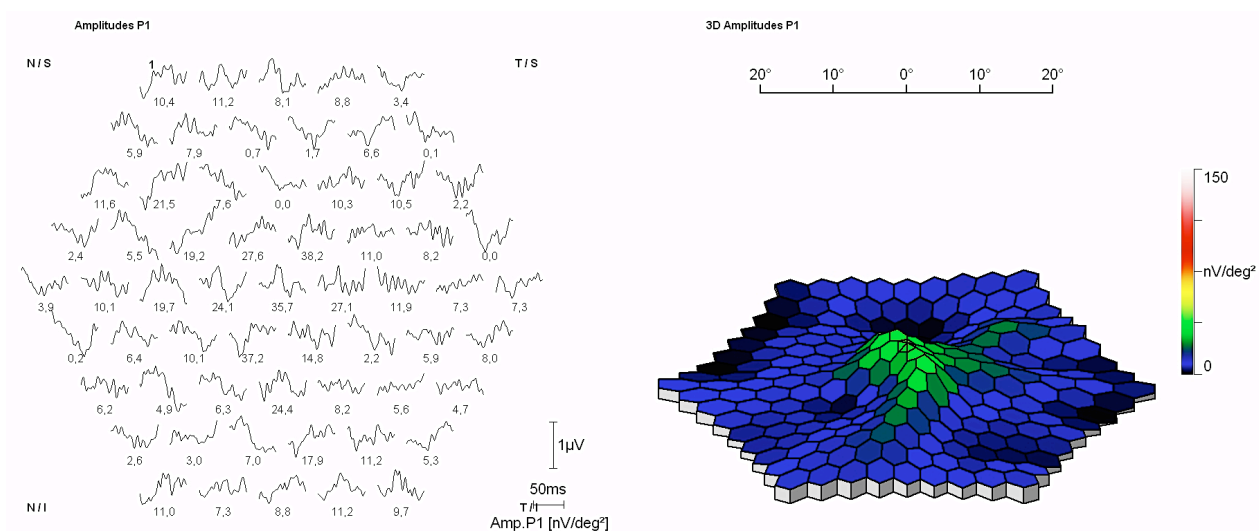
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	35,7	20,3	2,74	1,93	1,03
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	3,26	4,33	0,8	4,19	

## OCT



## ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 6	DIAGNOSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Izquierdo
EDAD: 26	SEXO: Masculino	AVOI: 0,45

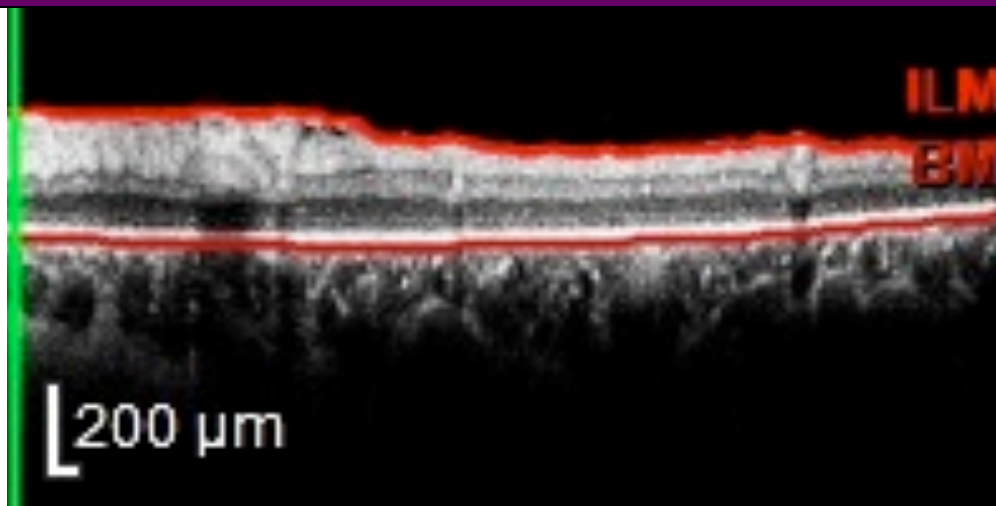
### PARÁMETROS OCT

EMC	193 $\mu\text{m}$
VM	0,15 $\text{mm}^3$

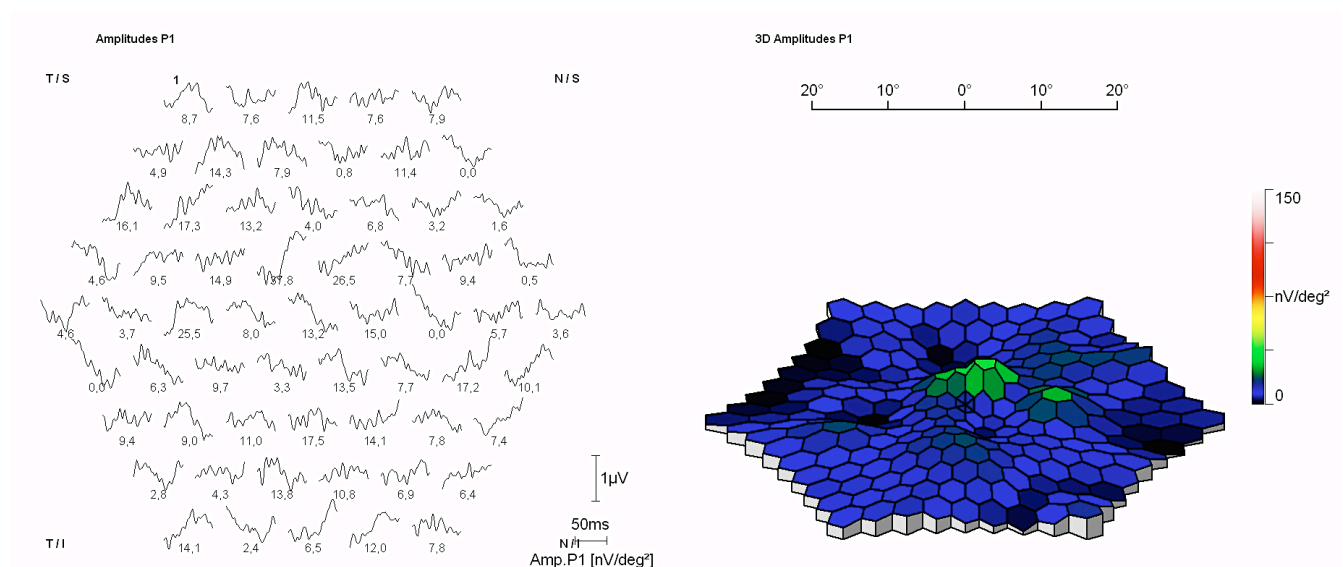
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	13,2	4,15	2,28	4,15	1,29
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	0	5,34	1,39	6,17	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)





Nº PACIENTE: 7	DIAGNÓSTICO: Retinosis pigmentaria	OJO: Derecho
EDAD: 17	SEXO: Femenino	AVOD: 0,8

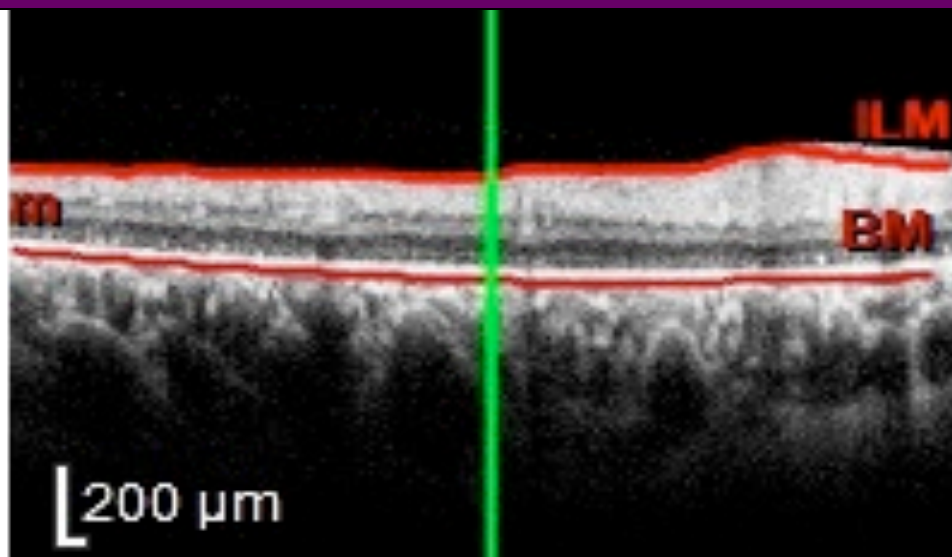
### PARÁMETROS OCT

EMC	350 $\mu\text{m}$
VM	0,27 $\text{mm}^3$

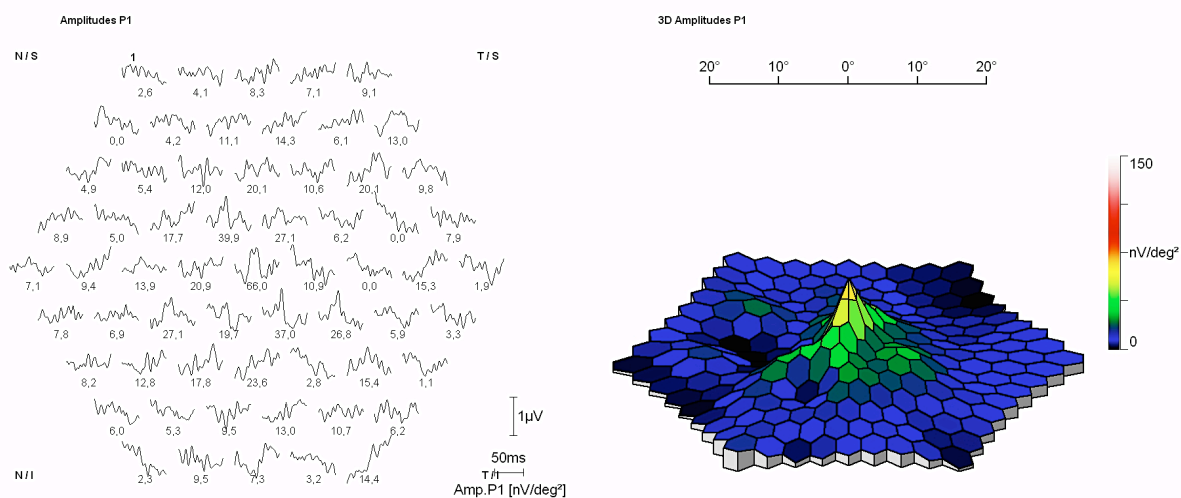
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	66	20,1	5,81	2,5	0,95
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	3,04	2,18	3,37	2,15	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 8	DIAGNÓSTICO: Distrofia macular	OJO: Derecho
EDAD: 70	SEXO: Femenino	AVOD: 0,4

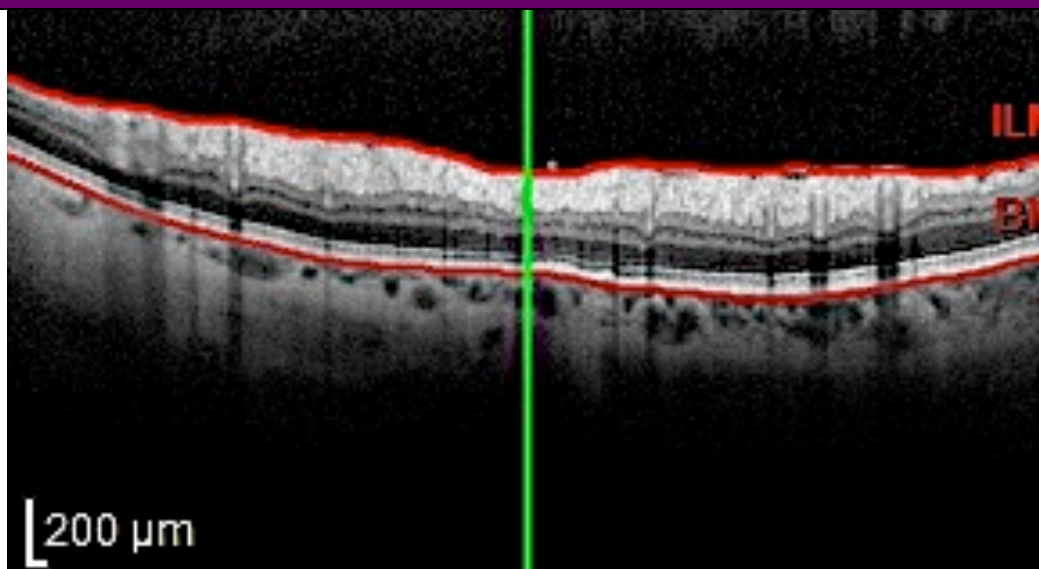
### PARÁMETROS OCT

EMC	280 $\mu\text{m}$
VM	0,22 $\text{mm}^3$

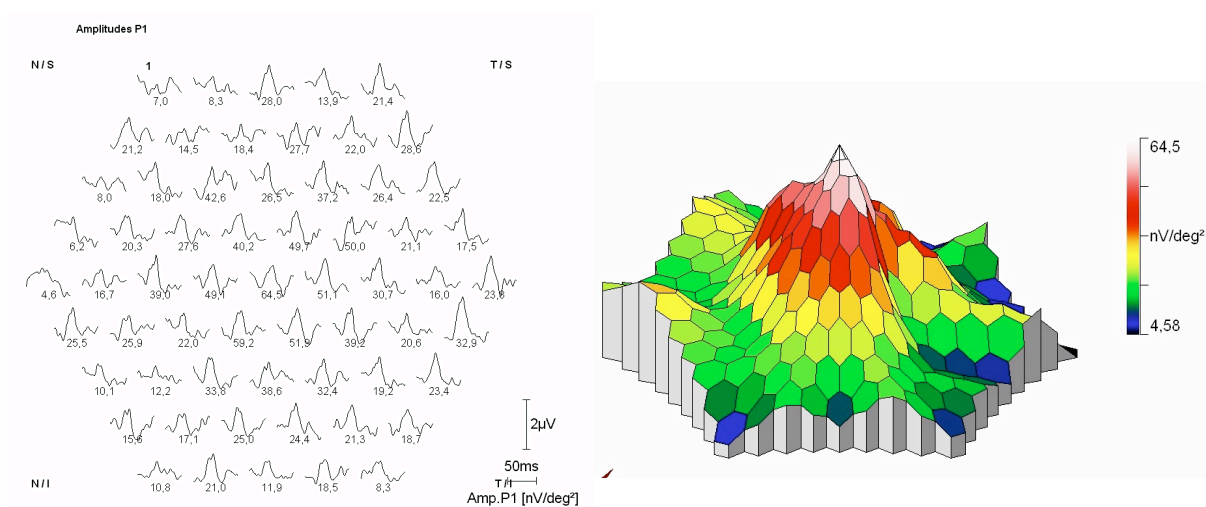
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	64,5	47,4	33,8	18,1	14,5
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	23,9	20,8	17,7	14,3	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 8	DIAGNÓSTICO: Distrofia macular	OJO: Izquierdo
EDAD: 70	SEXO: Femenino	AVOI: 0,5

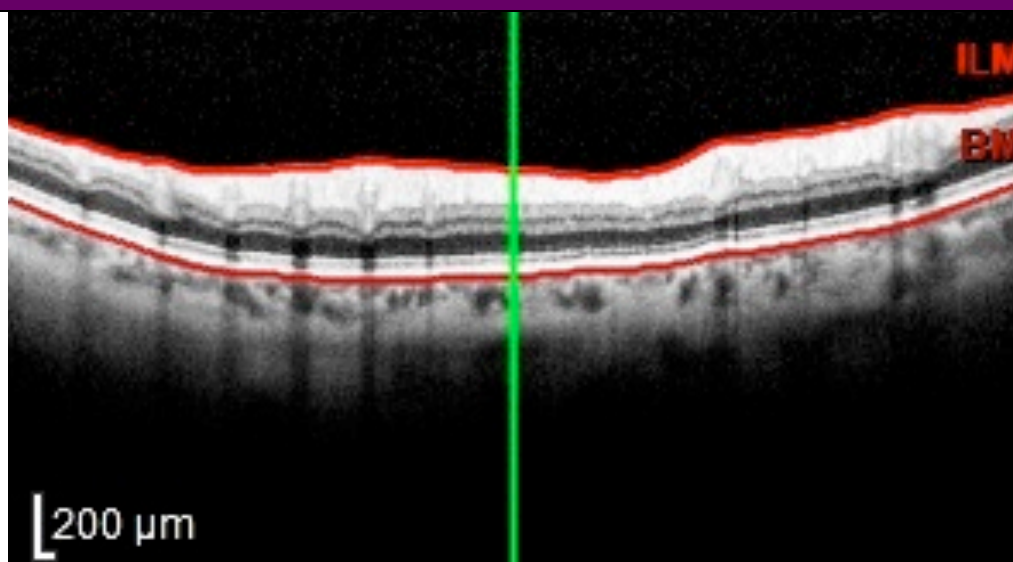
### PARÁMETROS OCT

EMC	275 $\mu\text{m}$
VM	0,22 $\text{mm}^3$

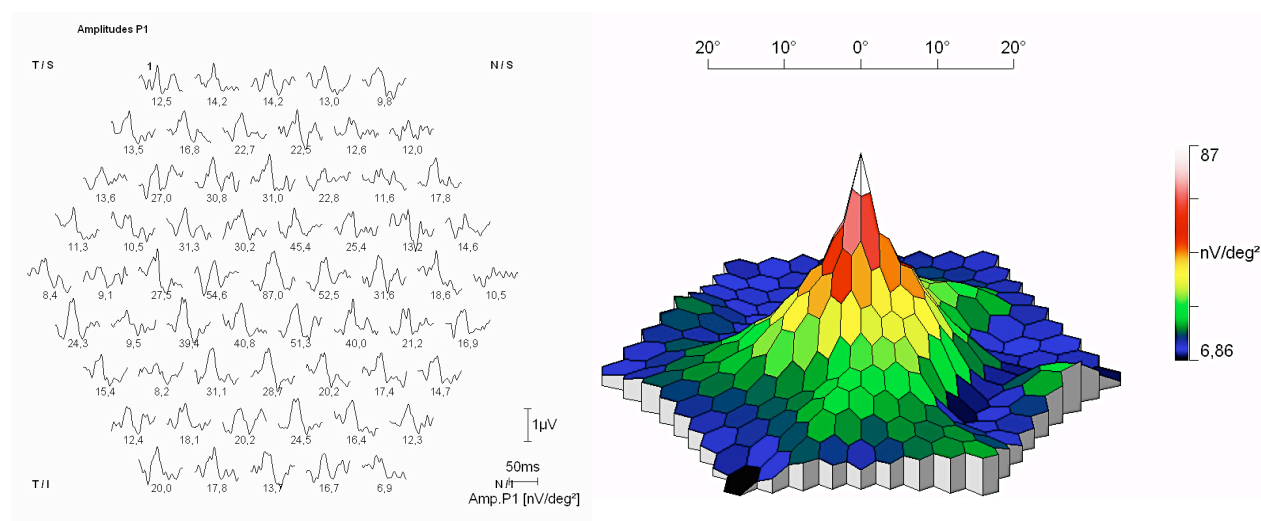
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	87	39,6	27,6	14,5	12
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	14,5	15,8	17	16	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 9	DIAGNÓSTICO: Distrofia macular	OJO: Derecho
EDAD: 52	SEXO: Femenino	AVOD: 0,75

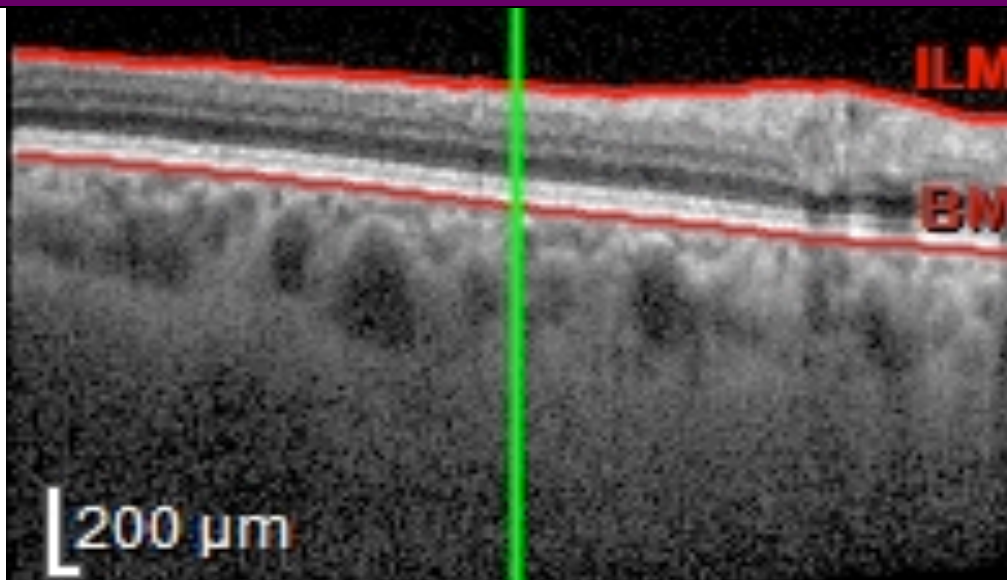
### PARÁMETROS OCT

EMC	144 $\mu\text{m}$
VM	0,11 $\text{mm}^3$

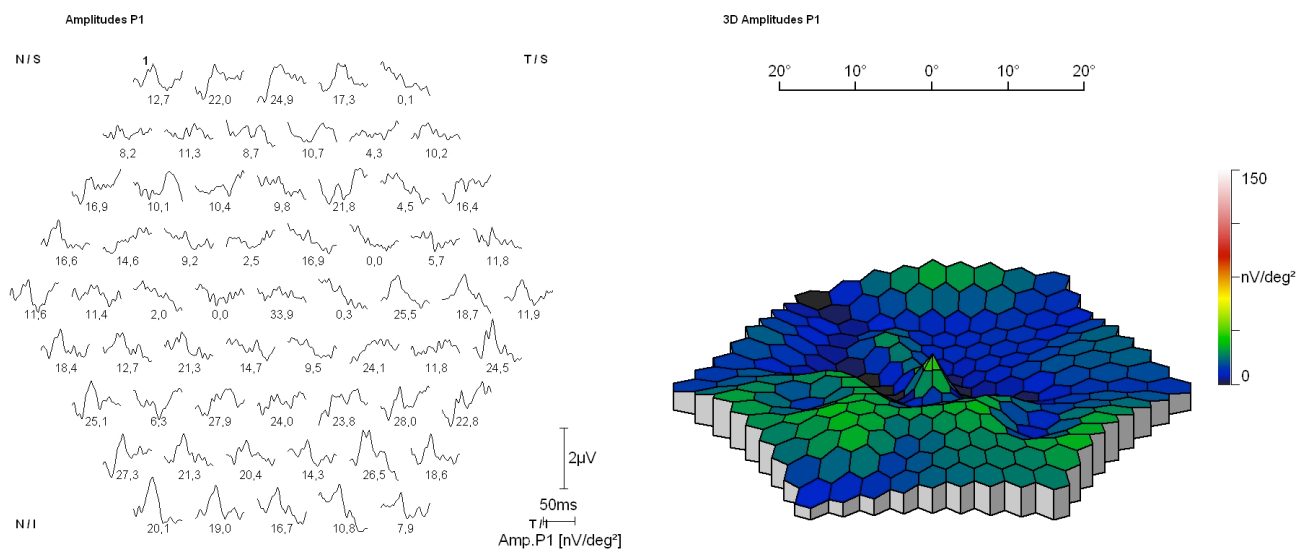
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	33,9	0	9,17	9,17	13,9
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	7,23	17	16,3	10,5	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 10	DIAGNÓSTICO: Distrofia macular	OJO: Izquierdo
EDAD: 50	SEXO: Femenino	AVOI: 0,3

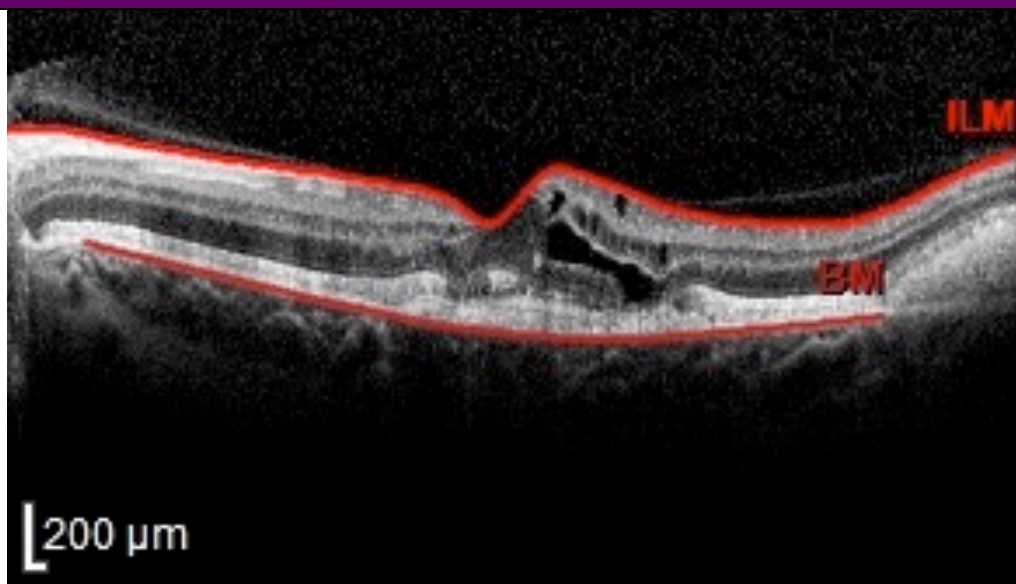
### PARÁMETROS OCT

EMC	372 $\mu\text{m}$
VM	9,50 $\text{mm}^3$

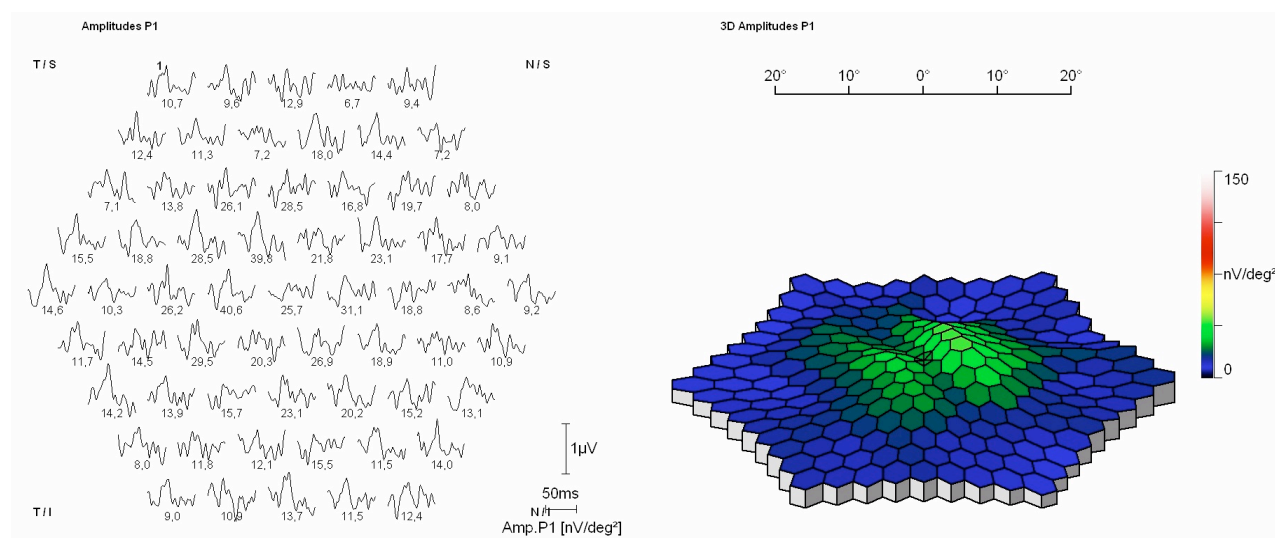
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	25,7	25,5	18,4	9,67	8,09
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	8,79	11,7	11,3	11,8	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



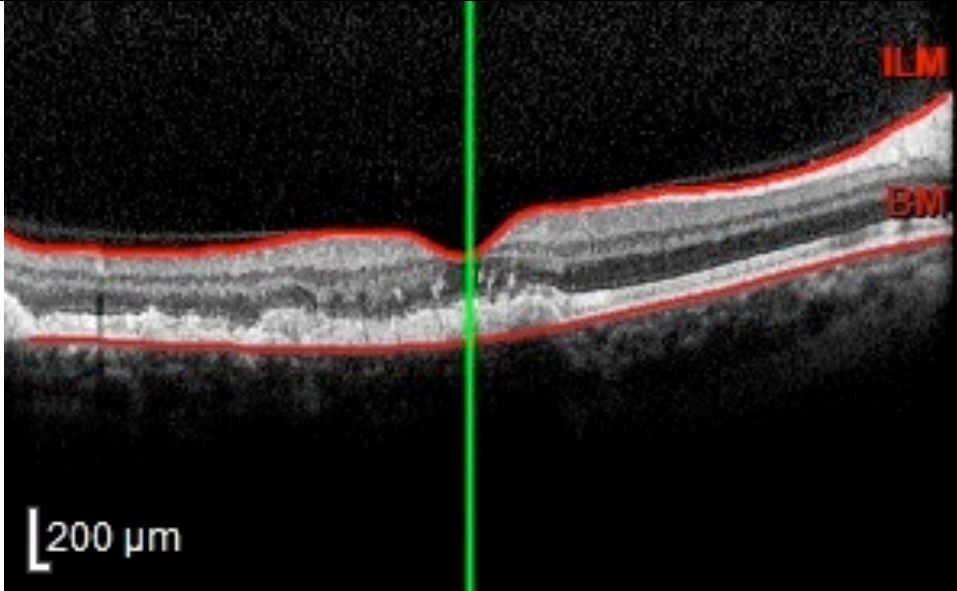


Nº PACIENTE: 10	DIAGNÓSTICO: Distrofia macular	OJO: Derecho
EDAD: 50	SEXO: Femenino	AVOD: 0,5

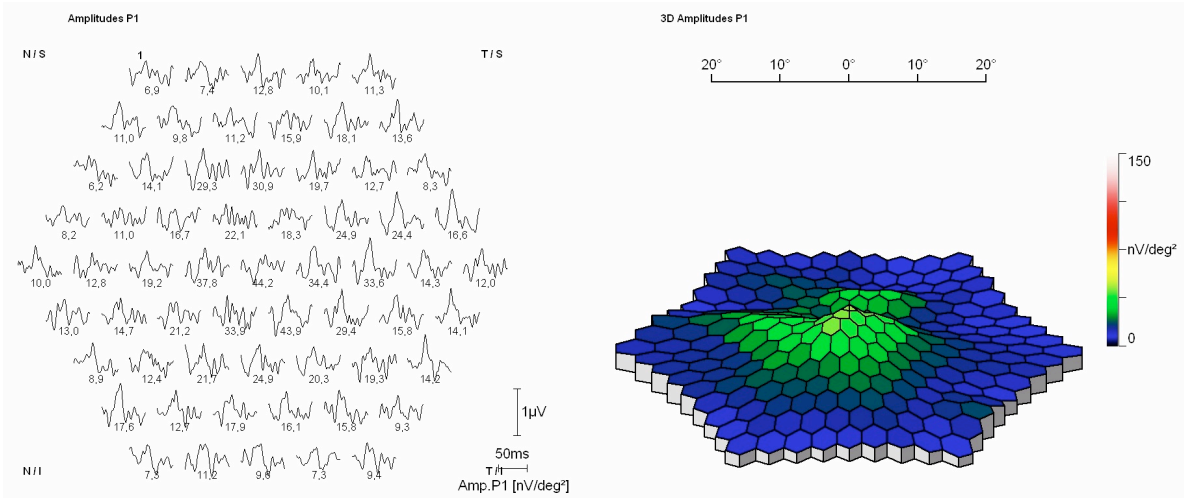
PARÁMETROS OCT	
EMC	302 μm
VM	9,20 mm <sup>3</sup>

PARÁMETROS ERGmf					
ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	44,2	24,8	21,4	11,5	7,95
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	14,3	10,6	12,3	9,37	

OCT



ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 11	DIAGNÓSTICO: Distrofia de conos	OJO: Derecho
EDAD: 17	SEXO: Femenino	AVOD: 0,1

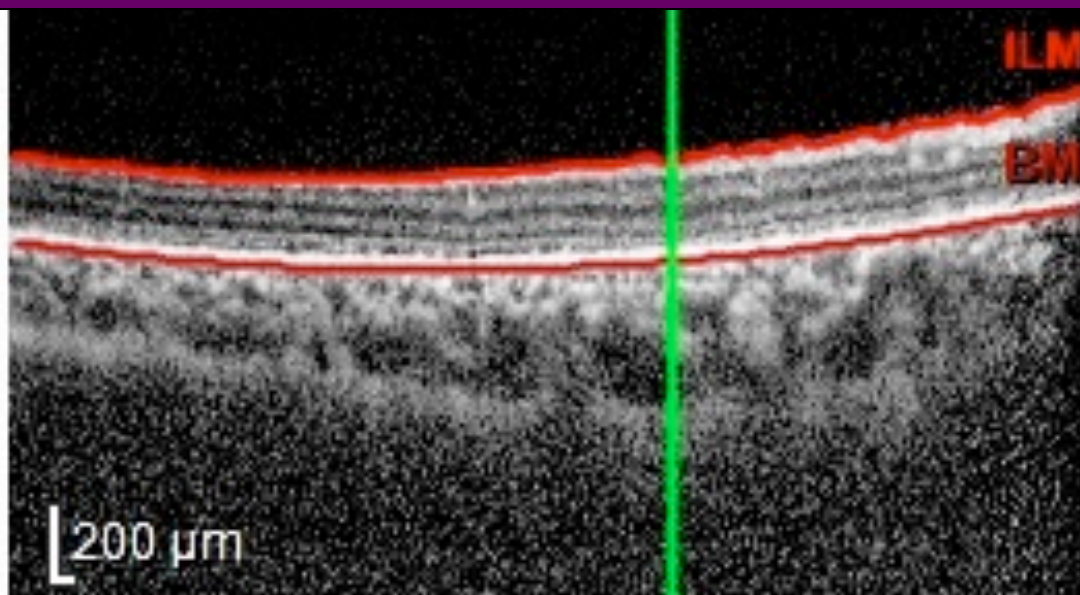
### PARÁMETROS OCT

EMC	181 $\mu\text{m}$
VM	0,14 $\text{mm}^3$

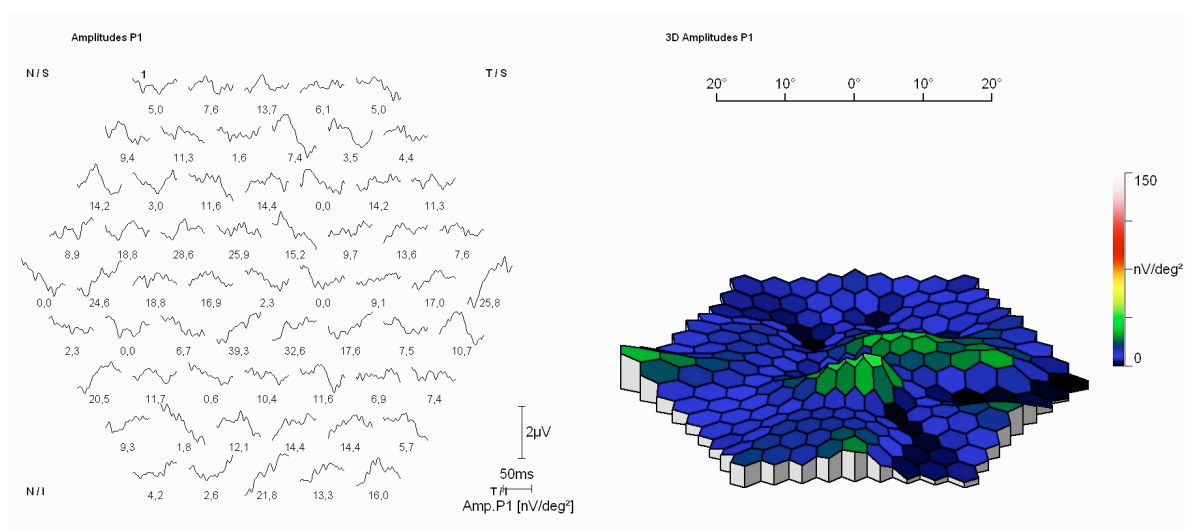
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	2,35	6,7	2,45	2,49	5,05
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	4,41	8,84	2,37	6,05	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 12	DIAGNÓSTICO: Drusas blandas	OJO: Izquierdo
EDAD: 48	SEXO: Femenino	AVOI: 0,5

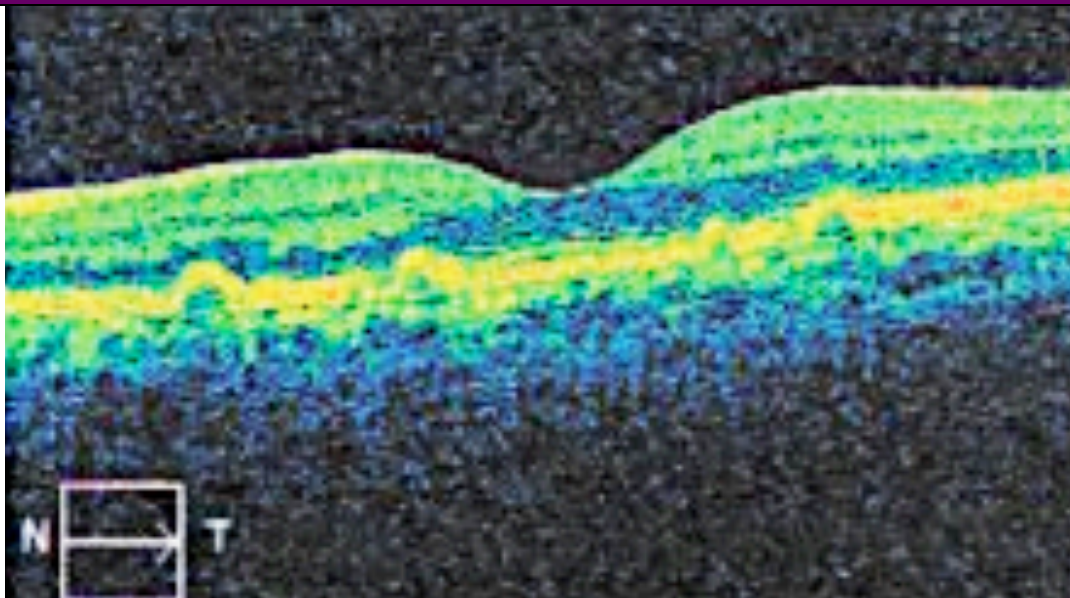
### PARÁMETROS OCT

EMC	245 $\mu\text{m}$
VM	10,4 $\text{mm}^3$

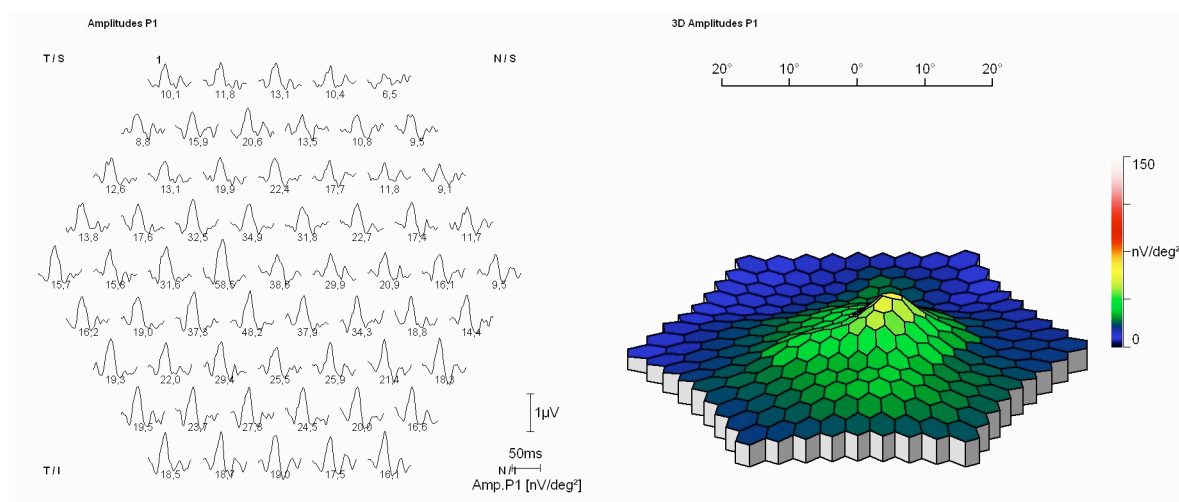
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	38,6	38,1	24,4	17,3	13,4
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	12,4	20,1	21,5	14,6	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)





Nº PACIENTE: 12	DIAGNÓSTICO: Drusas blandas	OJO: Derecho
EDAD: 48	SEXO: Femenino	AVOD: 0,5

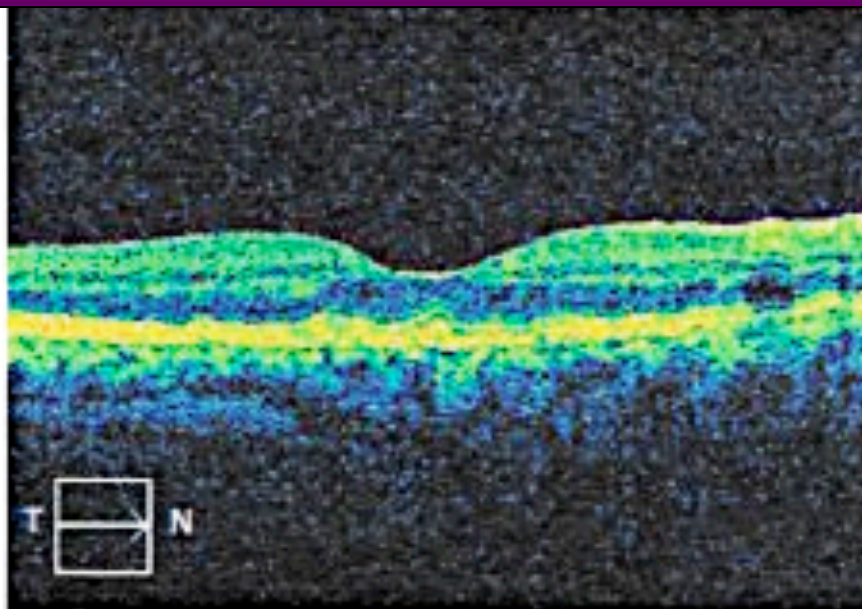
### PARÁMETROS OCT

EMC	245 $\mu\text{m}$
VM	10,4 $\text{mm}^3$

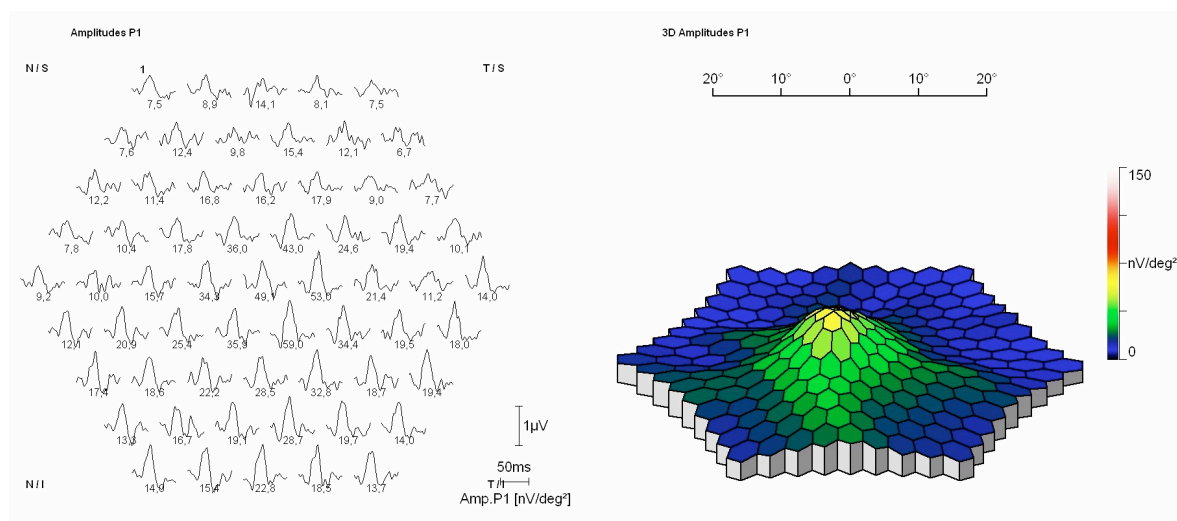
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	49,1	41,5	20,5	14,2	11,1
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	12	20,2	15,5	10,6	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 13	DIAGNÓSTICO: Stargardt	OJO: Derecho
EDAD: 42	SEXO: Masculino	AVOD: 0,16

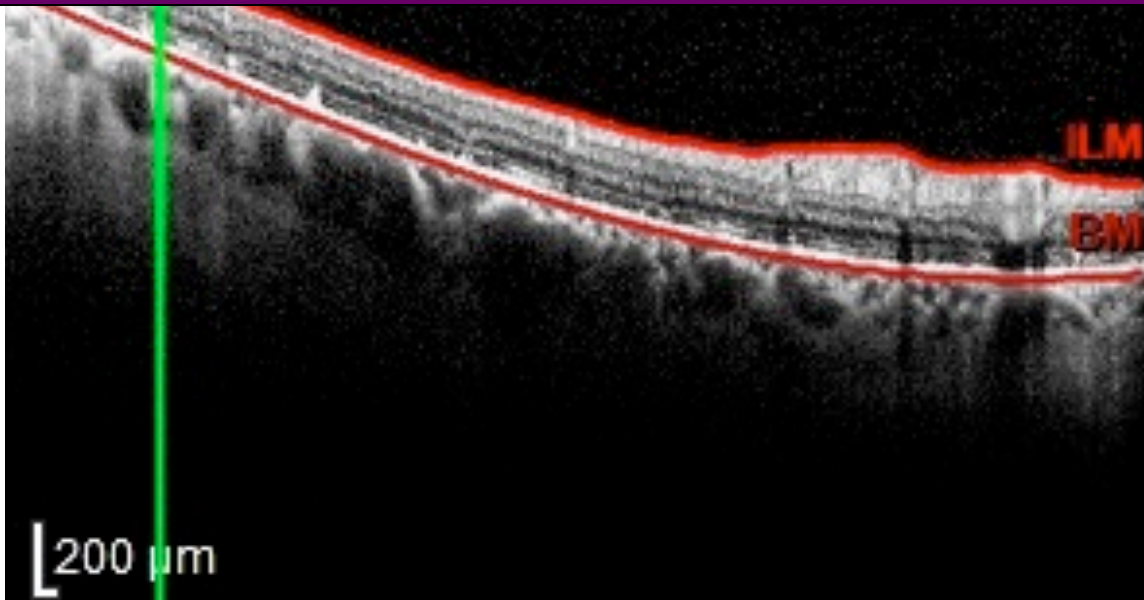
### PARÁMETROS OCT

EMC	156 $\mu\text{m}$
VM	0,12 $\text{mm}^3$

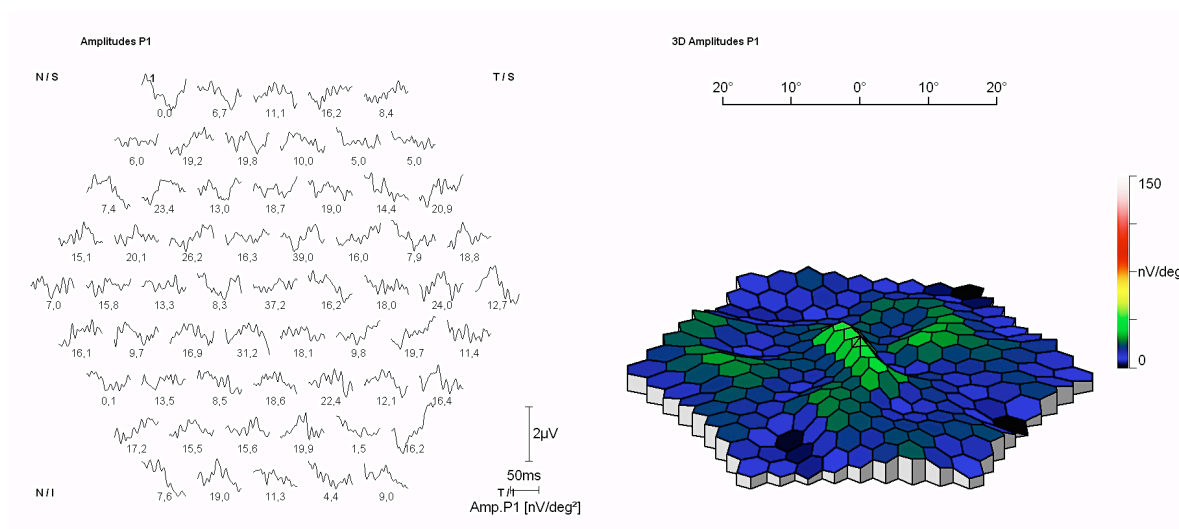
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	37,2	6,87	3,42	7,11	3,42
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	7,09	5,65	2,66	4,89	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 14	DIAGNÓSTICO: Stargardt	OJO: Derecho
EDAD: 47	SEXO: Femenino	AVOD: 0,1

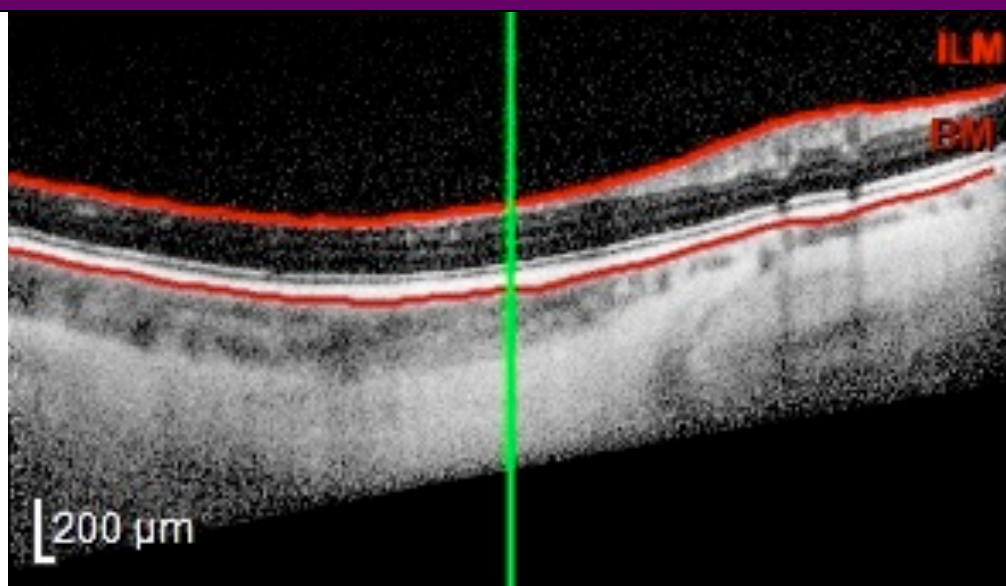
### PARÁMETROS OCT

EMC	154 $\mu\text{m}$
VM	0,12 $\text{mm}^3$

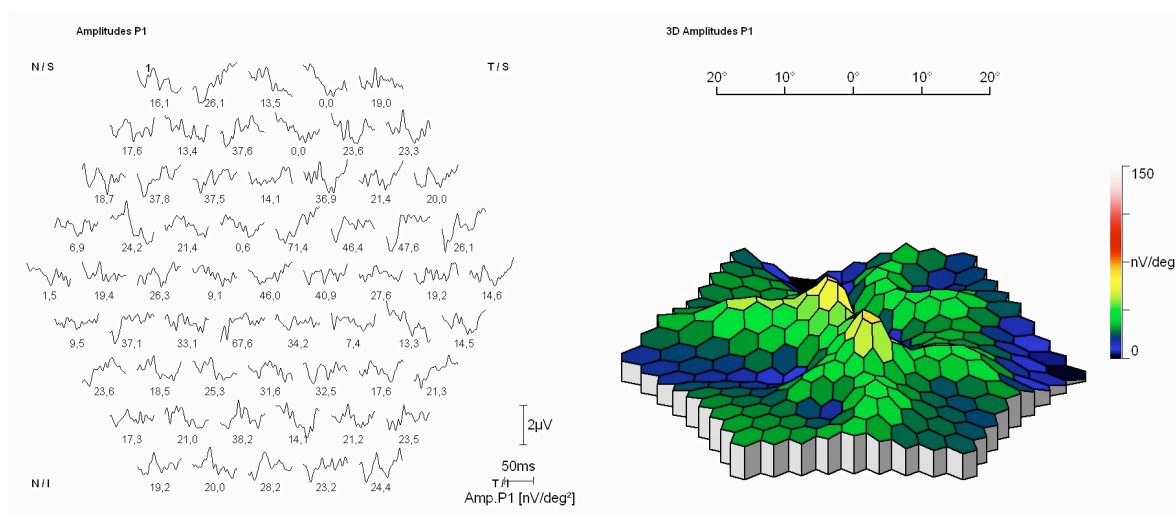
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	46	19,8	19,1	15,5	12,6
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	14,7	16	16,8	15,9	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 15	DIAGNÓSTICO: DACD	OJO: Derecho
EDAD: 51	SEXO: Femenino	AVOD: 0,05

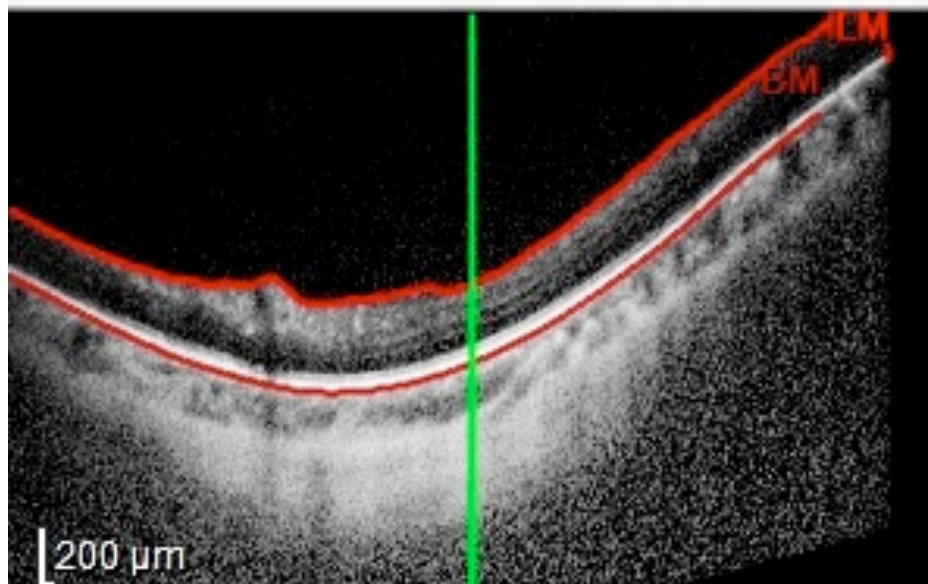
### PARÁMETROS OCT

EMC	247 $\mu\text{m}$
VM	0,59 $\text{mm}^3$

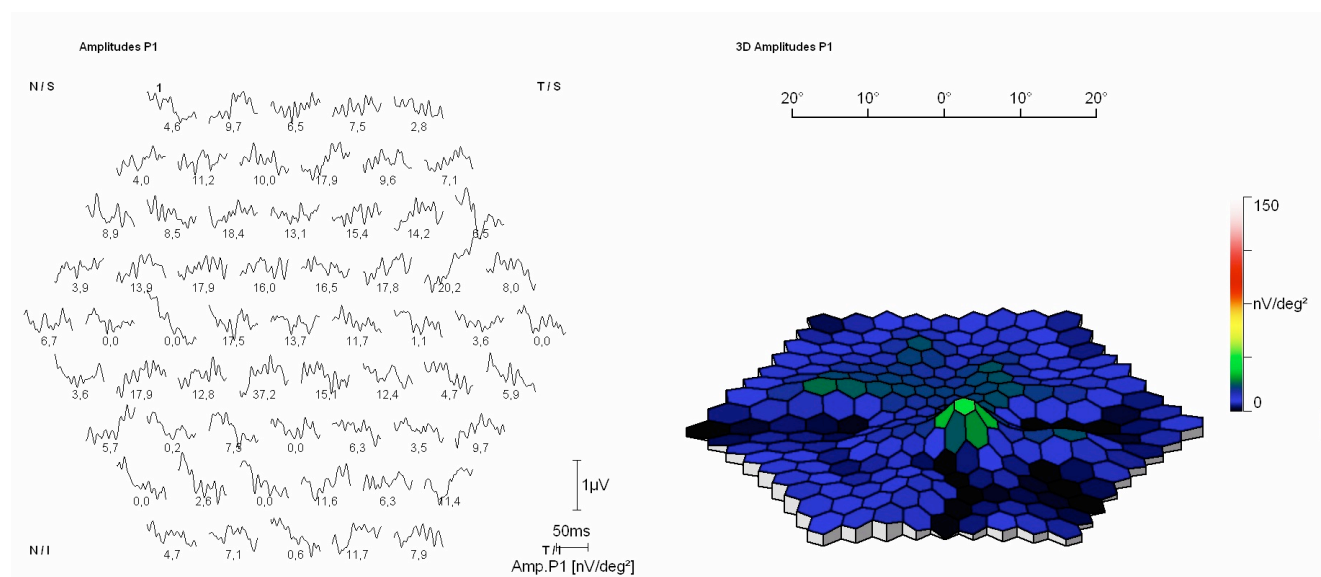
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	40,9	5,98	7,12	4,05	1,66
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	4,52	3,73	3,42	2,77	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)





Nº PACIENTE: 15	DIAGNÓSTICO: DACD	OJO: Izquierdo
EDAD: 51	SEXO: Femenino	AVOI: 0,05

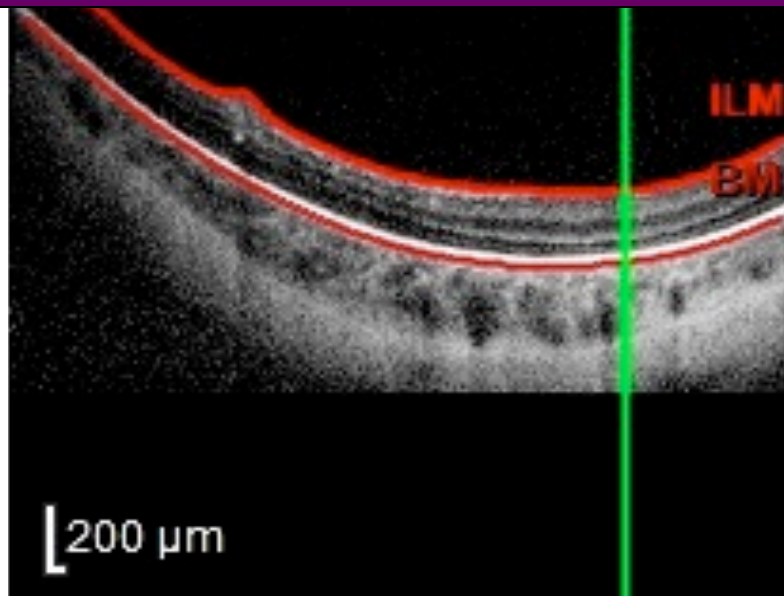
### PARÁMETROS OCT

EMC	207 $\mu\text{m}$
VM	0,16 $\text{mm}^3$

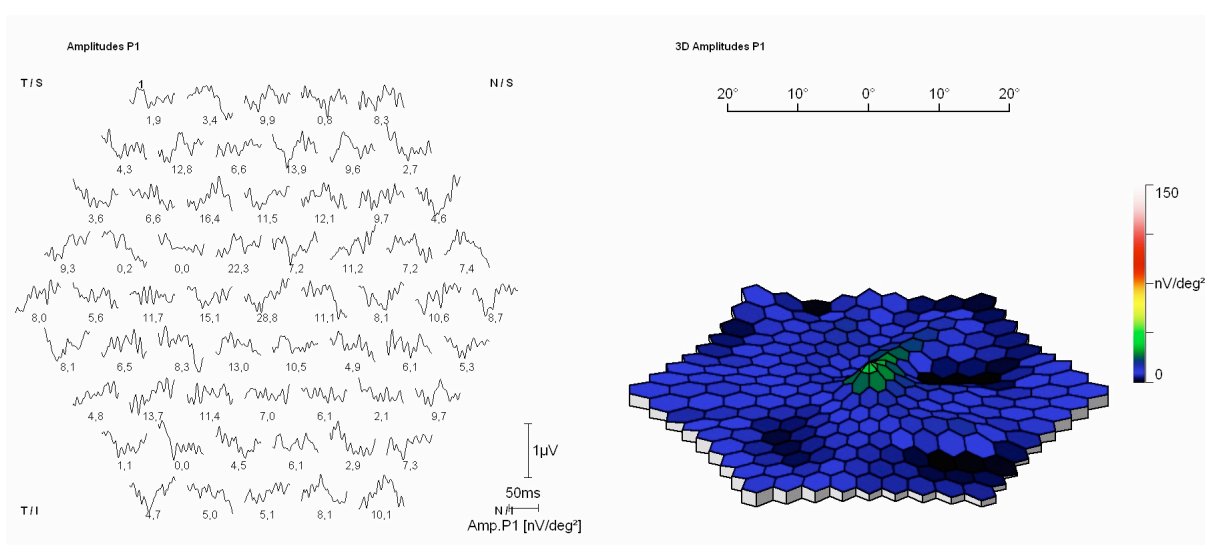
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	8,71	8,49	13,7	0,17	1,92
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	6,43	4,68	0,5	4,62	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 16	DIAGNÓSTICO: DACD	OJO: Derecho
EDAD: 48	SEXO: Femenino	AVOD: 0,16

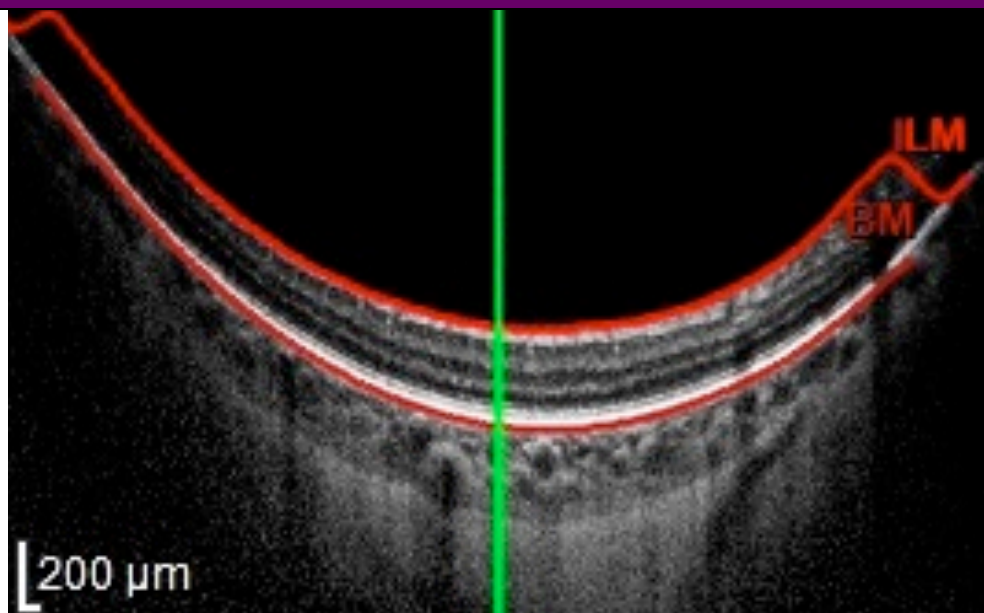
### PARÁMETROS OCT

EMC	195 $\mu\text{m}$
VM	0,15 $\text{mm}^3$

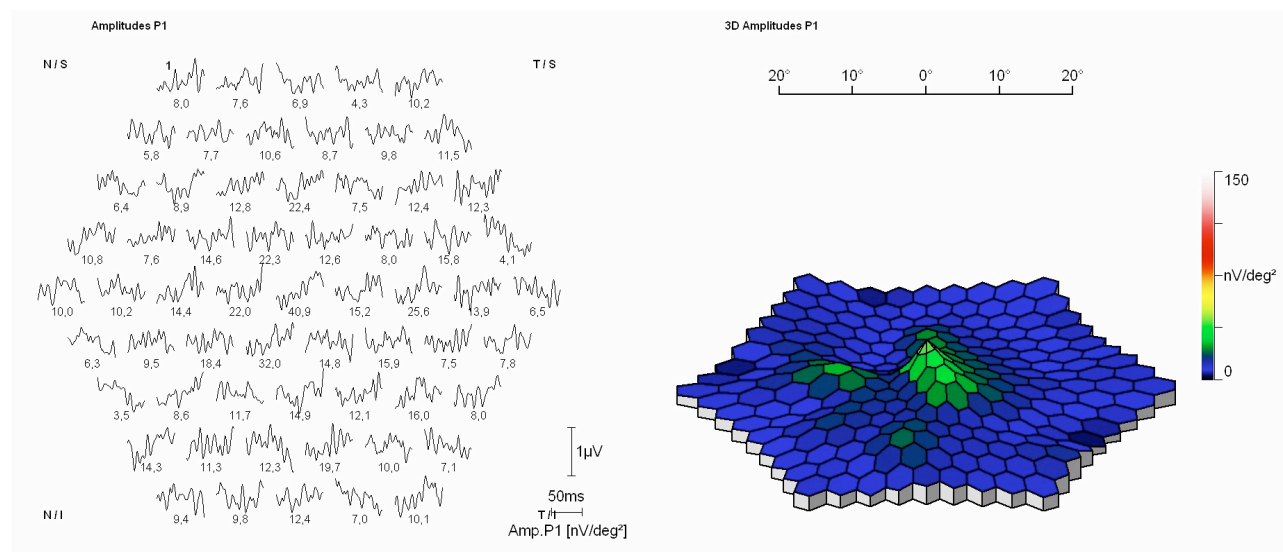
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	13,7	7,02	1,18	2,23	0
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	1,38	2,39	0	2,78	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Nº PACIENTE: 16	DIAGNÓSTICO: DACD	OJO: Izquierdo
EDAD: 48	SEXO: Femenino	AVOI: 0,1

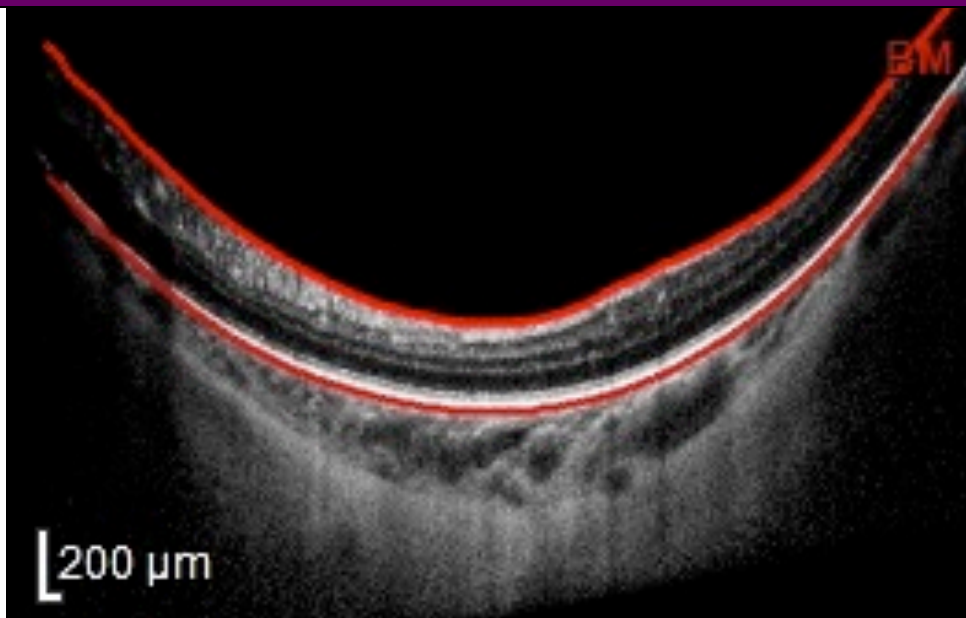
### PARÁMETROS OCT

EMC	248 $\mu\text{m}$
VM	0,19 $\text{mm}^3$

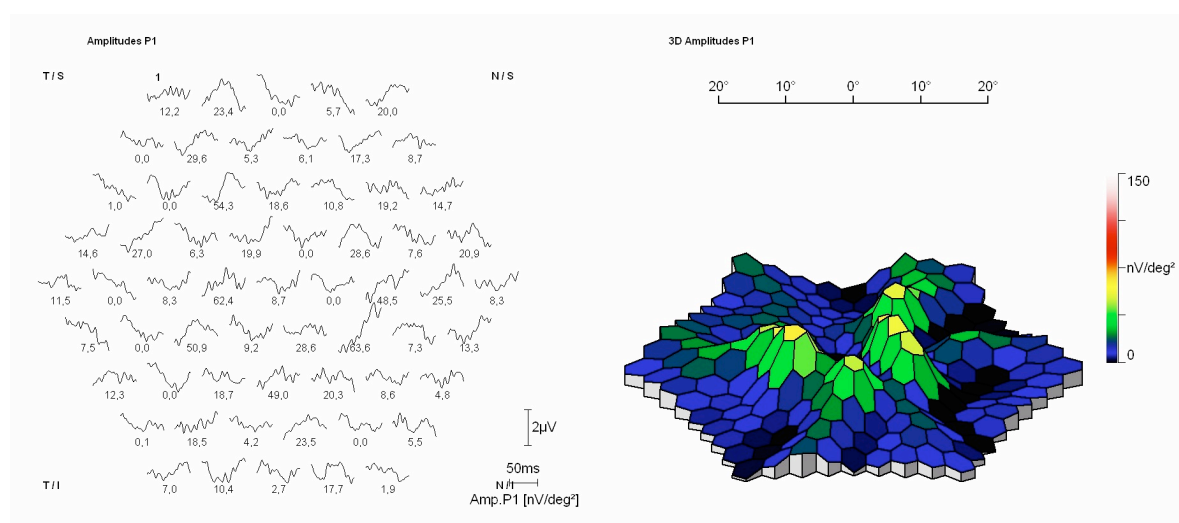
### PARÁMETROS ERGmf

ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )	28,8	3,21	2,22	2,16	2,24
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )	2,4	2,62	1,82	2,19	

### OCT



### ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



Continuando con el análisis multimodal de las distrofias retinianas, se llevó a cabo el estudio de la correlación entre los datos morfológicos y funcionales de los pacientes, para determinar las posibles asociaciones lineales entre las variables continuas analizadas (AVMC, los valores de OCT -VM, EMC-, y los valores del ERGmf en los 5 anillos y en los 4 cuadrantes) en las cuatro entidades patológicas analizadas (RP, DM, ES, DCAC) empleamos las correlaciones bivariadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson, una vez segmentada la muestra total de 55 pacientes según las cuatro enfermedades evaluadas.

Durante este proceso estadístico empleamos un análisis con dos colas. Asimismo se exponen los niveles de significación correspondientes. Para considerar una correlación como significativa, se aceptó el valor de  $p < 0,05$  como es habitual en los estudios con muestras biológicas.

En las tablas siguientes mostramos los resultados del análisis de la correlación para cada una de las entidades estudiadas viendo que las correlaciones más numerosas se han hallado entre los pacientes con RP respecto a los grupos de pacientes con DM, ES o con DCAC.



## Retinosis pigmentaria

Agudeza visual OD – Volumen macular OD = -0,084 (p=0,689)
<b>Agudeza visual OD – Espesor macular central OD = 0,461 (p=0,018)*</b>
<b>Volumen Macular OD – Espesor macular central OD = -0,414 (p=0,044)*</b>
Agudeza visual OI – Volumen macular OI = 0,049 (p=0,828)
<b>Agudeza visual OI – Espesor macular central OI = 0,579 (p=0,002)*</b>
Volumen Macular OI – Espesor macular central OI = 0,240 (p=0,282)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 1 = 0,066 (p=0,789)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 2 = 0,056 (p=0,826)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 3 = -0,114 (p=0,653)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 4 = -0,259 (p=0,300)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 5 = -0,118 (p=0,642)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,039 (p=0,875)
<b>Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 2 = 0,558 (p=0,013)*</b>
<b>Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 3 = 0,524 (p=0,021)*</b>
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 4 = 0,088 (p=0,721)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 5 = 0,111 (p=0,640)
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 1 = -0,314 (p=0,205)
<b>Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 2 = -0,547 (p=0,023)*</b>
<b>Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 3 = -0,614 (p=0,009)*</b>
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 4 = -0,546 (p=0,023)
<b>Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 5 = -0,597 (p=0,011)*</b>
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,013 (p=0,961)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 2 = -0,271 (p=0,310)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 3 = -0,328 (p=0,215)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 4 = -0,311 (p=0,241)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 5 = -0,321 (p=0,208)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 1 = 0,010 (p=0,968)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 2 = -0,161 (p=0,523)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 3 = -0,278 (p=0,264)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 4 = -0,245 (p=0,326)
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 1 = 0,040 (p=0,870)
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 2 = 0,036 (p=0,884)
<b>Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 3 = 0,529 (p=0,020)*</b>
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 4 = 0,291 (p=0,227)
<b>Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 1 = -0,633 (p=0,006)*</b>
<b>Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 2 = -0,550 (p=0,022)*</b>
Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 3 = -0,385 (p=0,127)
<b>Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 4 = -0,723 (p=0,001)*</b>
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 1 = -0,091 (p=0,737)
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 2 = -0,482 (p=0,050)
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 3 = -0,222 (p=0,408)
<b>Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 4 = -0,584 (p=0,017)*</b>

**Tabla 4.- Análisis de la correlación entre los datos oftalmológicos obtenidos de todos los participantes del estudio que padecen retinosis pigmentosa. \* p<0,05**

Como se muestra en la tabla 5, los resultados del análisis de la correlación de las variables estudiadas para los pacientes con RP, reveló que las mayores significaciones estadísticas estaban establecidas para los siguientes parámetros, tanto en el OD como en el OI:

RETINITIS PIGMENTOSA
AVMC OD – EMCI OD = 0,461 (p=0,018)*
VM OD – EMC OD = -0,414 (p=0,044)*
AVMC OI – EMC OI = 0,579 (p=0,002)*
EMC OI – ERGmf OI anillo 2 = 0,558 (p=0,013)*
EMC OI – ERGmf OI anillo 3 = 0,524 (p=0,021)*
VM OD - ERGmf OD anillo 2 = -0,547 (p=0,023)*
VM OD - ERGmf OD anillo 3 = -0,614 (p=0,009)*
VM OD - ERGmf OD anillo 5 = -0,597 (p=0,011)*
VM OD – ERGmf OD cuadrante 1 = -0,633 (p=0,006)*
VM OD – ERGmf OD cuadrante 2 = -0,550 (p=0,022)*
VM OD – ERGmf OD cuadrante 4 = -0,723 (p=0,001)*
VM OI – ERGmf OI cuadrante 4 = -0,584 (p=0,017)*

**Tabla 5.- Valores significativos del análisis de la correlación entre los datos del examen oftalmológico de todos los participantes del estudio que padecen retinosis pigmentosa.**

**\* p<0,05**

## Distrofia Macular

AVMC OD – VM OD = 0,160 (p=0,586)
AVMC OD – EMC OD = -0,327 (p=0,254)
<b>VM OD – EMC OD = 0,607 (p=0,009)*</b>
AVMC OI – VM OI = 0,174 p=0,552)
AV OI – EMC OI = -0,128 (p=0,663)
<b>VM OI – EMC OI = 0,675 (p=0,008)*</b>
EMC OD – ERGmf OD anillo 1 = 0,543 (p=0,266)
EMC OD – ERGmf OD anillo 2 = 0,600 (p=0,208)
EMC OD – mfERG OD anillo 3 = 0,429 (p=0,397)
EMC OD – ERGmf OD anillo 4 = 0,500 (p=0,208)
EMC OD – ERGmf OD anillo 5 = -0,600 (p=0,05)
EMC OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,600 (p=0,208)
EMC OI – ERGmf OI anillo 2 = 0,143 (p=0,787)
EMC OI – ERGmf OI anillo 3 = -0,143 (p=0,787)
EMC OI – ERGmf OI anillo 4 = 0,371 (p=0,468)
EMC OI – ERGmf OI anillo 5 = 0,619 (p=0,05)
VM OD - ERGmf OD anillo 1 = 0,543 (p=0,266)
VM OD - ERGmf OD anillo 2 = 0,829 (p=0,042)
VM OD - ERGmf OD anillo 3 = 0,543 (p=0,266)
VM OD - ERGmf OD anillo 4 = 0,714 (p=0,111)
VM OD - ERGmf OD anillo 5 = -0,400 (p=0,505)
VM OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,677 (p=0,140)
VM OI – ERGmf OI anillo 2 = 0,059 (p=0,912)
VM OI – ERGmf OI anillo 3 = -0,088 (p=0,868)
VM OI – ERGmf OI anillo 4 = 0,383 (p=0,454)
VM OI – ERGmf OI anillo 5 = 0,567 (p=0,240)
EMC OD –ERGmf OD cuadrante 1 = 0,086 (p=0,872)
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 2 = 0,486 (p=0,329)
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 3 = 0,029 (p=0,957)
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 4 = 0,486 (p=0,329)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 1 = -0,086 (p=0,872)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 2 = 0,371 (p=0,468)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 3 = 0,657 (p=0,156)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 4 = 0,696 (p=0,125)
VM OD – ERGmf OD cuadrante 1 = 0,543 (p=0,266)
VM OD – ERGmf OD cuadrante 2 = 0,486 (p=0,329)
VM OD – ERGmf OD cuadrante 3 = 0,257 (p=0,623)
VM OD – ERGmf OD cuadrante 4 = 0,486 (p=0,329)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 1 = -0,177 (p=0,738)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 2 = 0,383 (p=0,454)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 3 = 0,618 (p=0,191)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 4 = 0,702 (p=0,120)

**Tabla 6.- Análisis de la correlación entre los datos oftalmológicos obtenidos de todos los participantes que padecen distrofia macular. \* p<0,05**

Enfermedad de Stargardt
AVMC OD – VM OD = 0,812 (p=0,050)
AVMC OD – EMC OD = 0,600 (p=0,208)
<b>VM OD – EMC OD = 0,929 (p=0,007)*</b>
AVMC OI – VM OI = 0,759 (p=0,080)
AVMC OI – EMC OI = 0,543 (p=0,266)
<b>VM OI – EMC OI = 0,968 (p=0,002)*</b>
EMC OD – ERGmf OD anillo 5 = 0,050 (p=0,926)
<b>EMC OD – ERGmf OD anillo 4 = 0,771 (p=0,042)*</b>
<b>EMC OD – ERGmf OD anillo 3 = 0,829 (p=0,044)*</b>
EMC OD – ERGmf OD anillo 2 = 0,754 (p=0,084)
EMC OI – ERGmf OI anillo 5 = 0,466 (p=0,352)
EMC OI – ERGmf OI anillo 4 = 0,638 (p=0,173)
EMC OI – ERGmf OI anillo 3 = 0,543 (p=0,266)
<b>EMC OI – ERGmf OI anillo 2 = 0,829 (p=0,042)*</b>
<b>EMC OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,899 (p=0,015)*</b>
VM OD – ERGmf OD anillo 5 = 0,087 (p=0,870)
VM OD – ERGmf OD anillo 4 = 0,493 (p=0,321)
VM OD – ERGmf OD anillo 3 = 0,812 (p=0,050)
<b>VM OD – ERGmf OD anillo 2 = 0,992 (p=0,020)*</b>
VM OD – ERGmf OD anillo 1 = 0,087 (p=0,870)
VM OI – ERGmf OI anillo 5 = 0,375 (p=0,464)
VM OI – ERGmf OI anillo 4 = 0,123 (p=0,816)
<b>VM OI – ERGmf OI anillo 3 = 0,941 (p=0,005)*</b>
VM OI – ERGmf OI anillo 2 = 0,638 (p=0,173)
VM OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,216 (p=0,682)
<b>EMC OD – ERGmf OD cuadrante 1 = 0,889 (p=0,018)*</b>
<b>EMC OD – ERGmf OD cuadrante 2 = 0,949 (p=0,004)*</b>
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 3 = 0,693 (p=0,127)
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 4 = 0,312 (p=0,548)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 1 = 0,231 (p=0,659)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 2 = 0,541 (p=0,268)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 3 = 0,430 (p=0,394)
EMC OI – ERGmf OI cuadrante 4 = 0,762 (p=0,238)
<b>VM OD – ERGmf OD cuadrante 1 = 0,939 (p=0,006)*</b>
<b>VM OD – ERGmf OD cuadrante 2 = 0,888 (p=0,018)*</b>
VM OD – ERGmf OD cuadrante 3 = 0,794 (p=0,050)
VM OD – ERGmf OD cuadrante 4 = 0,273 (p=0,601)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 1 = 0,307 (p=0,554)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 2 = 0,524 (p=0,286)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 3 = 0,396 (p=0,437)
VM OI – ERGmf OI cuadrante 4 = 0,733 (p=0,267)

**Tabla 7.- Análisis de la correlación entre los datos oftalmológicos obtenidos de todos los participantes del estudio diagnosticados de enfermedad de Stargardt.**

**\* p<0,05**

Como se muestra en la tabla 8 en relación a los pacientes diagnosticados de ES, los resultados del análisis de la correlación de las variables estudiadas reveló que las mayores significaciones estadísticas estaban establecidas para los siguientes parámetros, tanto en el OD como en el OI:

ENFERMEDAD DE STARGARDT	
VM OD – EMC OD	= 0,929 (p=0,007)*
VM OI – EMC OI	= 0,968 (p=0,002)*
EMC OD – ERGmf OD anillo 4	= 0,771 (p=0,042)*
EMC OD – ERGmf OD anillo 3	= 0,829 (p=0,044)*
EMC OI – ERGmf OI anillo 2	= 0,829 (p=0,042)*
EMC OI – ERGmf OI anillo 1	= 0,899 (p=0,015)*
VM OD – ERGmf OD anillo 2	= 0,992 (p=0,020)*
VM OI – ERGmf OI anillo 3	= 0,941 (p=0,005)*
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 1	= 0,889 (p=0,018)*
EMC OD – ERGmf OD cuadrante 2	= 0,949 (p=0,004)*
VM OD – ERGmf OD cuadrante 1	= 0,939 (p=0,006)*
VM OD – ERGmf OD cuadrante 2	= 0,888 (p=0,018)*

**Tabla 8.- Valores significativos del análisis de la correlación entre los datos oftalmológicos del examen de pacientes con retinosis pigmentosa. \* p<0,05**

El análisis de la correlación no demostró más correlaciones significativas en los grupos diagnósticos de pacientes con DM salvo las observadas entre el EMC y el VM y entre el EMC con los valores obtenidos del ERGmf-anillo 5 en los afectados de DM. No se pudo identificar ningún valor significativo entre los parámetros multimodales analizados del grupo diagnosticado de DCAC.

<b>Distrofia Coroidea Areolar Central</b>
Agudeza visual OD – Volumen macular OD = 0,296 (p=0,518)
Agudeza visual OD – Espesor macular central OD = -0,107 (p=0,819)
Volumen Macular OD – Espesor macular central OD = 0,408 (p=0,364)
Agudeza visual OI – Volumen macular OI = -0,519 (p=0,233)
Agudeza visual OI – Espesor macular central OI = -0,107 (p=0,819)
Volumen Macular OI – Espesor macular central OI = 0,704 (p=0,077)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 1 = 0,286 (p=0,535)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 2 = -0,036 (p=0,939)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 3 = -0,071 (p=0,879)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 4 = 0,036 (p=0,939)
Espesor macular central OD – ERGmf OD anillo 5 = -0,500 (p=0,253)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 1 = -0,071 (p=0,879)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 2 = -0,306 (p=0,504)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 3 = 0,143 (p=0,760)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 4 = 0,143 (p=0,760)
Espesor macular central OI – ERGmf OI anillo 5 = -0,090 (p=0,848)
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 1 = 0,482 (p=0,274)
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 2 = -0,667 (p=0,102)
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 3 = 0,408 (p=0,364)
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 4 = 0,296 (p=0,518)
Volumen macular OD - ERGmf OD anillo 5 = 0,148 (p=0,751)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 1 = 0,037 (p=0,937)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 2 = -0,299 (p=0,515)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 3 = -0,222 (p=0,632)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 4 = -0,037 (p=0,937)
Volumen macular OI – ERGmf OI anillo 5 = 0,224 (p=0,629)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 1 = 0,071 (p=0,879)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 2 = -0,250 (p=0,589)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 3 = -0,143 (p=0,760)
Espesor macular central OD – ERGmf OD cuadrante 4 = -0,071 (p=0,879)
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 1 = 0,143 (p=0,760)
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 2 = 0,250 (p=0,589)
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 3 = -0,250 (p=0,589)
Espesor macular central OI – ERGmf OI cuadrante 4 = -0,143 (p=0,760)
Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 1 = 0,408 (p=0,364)
Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 2 = 0,111 (p=0,812)
Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 3 = 0,482 (p=0,274)
Volumen macular OD – ERGmf OD cuadrante 4 = 0,074 (p=0,875)
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 1 = -0,037 (p=0,937)
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 2 = -0,111 (p=0,812)
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 3 = -0,334 (p=0,465)
Volumen macular OI – ERGmf OI cuadrante 4 = -0,296 (p=0,518)

**Tabla 9.- Análisis de la correlación en distrofia coroidea areolar central. \* p<0,05**

Como se describe en la sección de Material y Métodos, según diversos autores en el grupo de RP se han clasificado los hallazgos de la línea de los SEF/SIF según los 4 tipos siguientes:

- Tipo 0 en el que los hallazgos de SD-OCT son completamente normales
- Tipo 1, en el que se aprecia pérdida irregular de la banda correspondiente a la porción de elipsoides del SIF a nivel foveal, acompañada de obscuridad del límite entre el SIF y la MLE. Se observa también la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento moderado del EPR .
- Tipo 2, en el que se aprecia adelgazamiento de la retina central y pérdida parcial de la banda del SIF. Aquí se observa además de una forma moderada-severa la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento del EPR.
- Tipo 3, en el que se puede observar adelgazamiento central foveal de toda la banda correspondiente al SIF y pérdida irregular perifoveal de la banda del SIF. en el que no se aprecia línea reflectiva de SIF/SEF. En este tipo se puede identificar de forma severa la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento evidente del EPR.

El estudio de la correspondencia de imágenes morfológicas y funcionales de los pacientes con distrofia retiniana ha sido realizado de forma similar al protocolo descrito por Wen et al., (114), en el que la media de las amplitudes de los anillos obtenidos mediante ERGmf y la media de los registros del EMC y VM fueron mucho mayores en la fovea y fueron disminuyendo centrífugamente.

La correlación entre los hallazgos cuantitativos del examen OCT y la exploración electrofisiológica se ha llevado a cabo según las descripciones de Wen et al., (114), Corradelli et al., (115), Sugita et al., (116), Oishi et al., (117), Mitamura et al., (118) y Moschos et al., (119), sobre el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades retinianas.

En la exploración OCT se midieron el EMC y VM y en el examen mfERG, se midieron la amplitud media y el tiempo implícito de N1 y P1 en todos los anillos y los cuatro cuadrantes.

La comparación entre la OCT y el ERGmf de los tres subgrupos en los que se subclasificaron los datos de los pacientes con RP, fue llevada a cabo en base a los hallazgos estructurales de las distintas líneas identificadas en el SD-OCT (principalmente la integridad de los constituyentes de los FR ) (76, 92, 93-100, 101-106) y los datos ERGmf en los que la comparación con los datos obtenidos de sujetos normales demostró que muchas de las respuestas de los pacientes con RP estaban disminuidas o abolidas.

Los sujetos con RP en los que se ha identificado la línea de los SIF/SEF con apariencia normal (subgrupo RP-OCT 0) es decir que los FR no estaban afectados, también tenían buenos resultados en la amplitud de la respuesta del ERGmf lo que se manifiesta por los parámetros obtenidos de los anillos y los cuadrantes. Sin embargo, los pacientes con RP en los que la línea de SIF/SEF aparecía en OCT con daño parcial, o estaba completamente ausente, (los representados como subgrupos RP-OCT 1 y RP-OCT 2 y RP-OCT 3) presentaban de menos a más, una disminución en la amplitud de respuesta en el examen ERGmf. En este grupo de pacientes RP, también se pudo apreciar que los datos de la respuesta ERGmf correlacionaban significativamente con el espesor central de la retina. Según este dato podemos concluir que la alteración anatómica de los segmentos internos y externos de FR se asocia directamente con la disminución de la visión y se demuestra por la caída de la amplitud en el ERGmf. También podemos concluir que el espesor central de la retina y volumen macular se relacionan directamente con la amplitud de la respuesta del ERGmf .

De la misma manera, el análisis estadístico de los hallazgos OCT y ERGmf en los otros grupos diagnósticos es decir entre los datos estructurales y funcionales confirman que la densidad media de la amplitud de respuesta del ERGmf en los pacientes con DM y (distrofias maculares ocultas, distrofias de conos, distrofias en Patron, distrofia drusenoides y 3 enfermedades de Best), y los pacientes con ES y con DCAC, disminuyó notablemente en todos los anillos detectados en el ERGmf, aunque el análisis de correlación mostró que la mayor significación estadística se establecía entre el EMC y VM y entre el EMC y las amplitudes del anillo 5. Las latencias medias de N1 y P1 en el ERGmf de los pacientes con



DM, ES y DCAC demostraron una tendencia al aumento, excepto para el anillo 1. Además, en estos pacientes, el EMC y VM estaban significativamente reducidos, y asociados a la densidad de la amplitud N1 y P1 en los anillos 3 al 5 en el ERGmf.

De todos estos datos se deduce que el EMC y VM disminuyeron de forma paralela al deterioro de la actividad electrofisiológica retiniana, principalmente en los pacientes con RP, con DM y con ES y de forma importante nuestros resultados sugieren que el EMC y VM específicamente la estructura de los SEF/SIF es un parámetro valorable para establecer un diagnóstico precoz, así como la progresión de las distrofias retinianas.

No se ha podido conseguir el establecimiento de una correlación clara y estadísticamente significativa entre los parámetros morfológicos y funcionales obtenidos del grupo de pacientes con DCAC.

Finalmente, de acuerdo con los análisis multimodales de imágenes retinianas y la integración de los datos estructurales/funcionales, el grupo de 14 pacientes que padecían DM, el que más se benefició de la correlación de los datos obtenidos en este estudio, quedó constituido por los siguientes diagnósticos definitivos:

- 7 Distrofias Maculares Ocultas
- 2 Distrofias de Conos
- 2 Distrofias en Patrón
- 1 Enfermedad de Best
- 1 Distrofia Drusenoide/Drusas familiares
- 1 Distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby.



## **7. DISCUSIÓN**



La Fundación RetinaPlus en su informe sobre la ceguera en España (*Fundación Retinaplus+, consultora Ernst &Young, y la ONCE; 2012*) analizó el estado de discapacidad visual en nuestro país por primera vez, emitiendo también datos fundamentales sobre el costo económico de la ceguera. El informe indica que la cifra de pacientes con ceguera en nuestro país es de 71.000 y el coste global estimado por esa causa es aproximadamente de 358 millones de euros al año. El informe no estima el valor adicional que supone para los pacientes padecer una distrofia retiniana (13-15), pero estudios recientes demuestran que aumentan los rasgos depresivos y la ansiedad así como hipocondría y astenia y síntomas psicóticos asociados a la disminución de la visión y a la ceguera en pacientes y familiares que conviven con ellos frente a sujetos sanos (120, 121).

En términos generales alrededor de dos millones de personas padecen enfermedades de la retina en España, con un rango mayor de población correspondiendo a la degeneración macular (aproximadamente un millón de pacientes). En el rango menor y consideradas enfermedades raras están las distrofias de retina, que incluyen un amplio espectro de enfermedades de las cuales la más frecuente es la retinosis pigmentaria con unos 20.000 afectados (122).

Las distrofias maculares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades principalmente caracterizado por atrofia del EPR o por el depósito de

sustancias de distinto origen, principalmente la lipofucsina, bien por encima o por debajo del EPR.

De una manera general, se asume que las distrofias retinianas deben clasificarse en base a su localización, y así tendremos las formas de presentación central (ES, DM, distrofias de conos, distrofias en patrón, etc.), formas de presentación periférica (retinosis pigmentaria) y las mixtas (distrofias de conos y bastones) (13-15, 123).

Y según afecten predominantemente a una u otra capa retiniana hay que considerar: 1) Afectación de bastones: **RP**, 2) Afectación de conos: **ES**, otras **DM** (*enfermedad de Best, Degeneración viteliforme del adulto, distrofia en patrón, distrofia macular de Carolina del Norte, drusas familiares, etc.*), 3) Afectación mixta de conos y bastones: **Enfermedad de Leber** y otras **distrofias sindrómicas**. Además, las distrofias coroideas pueden presentarse de forma localizada (como en el caso de la **DCAC, distrofia de Sorsby, distrofia coroidea peripapilar, atrofia coriorretiniana progresiva, o la retinopatía cristalina de Bietti**) o de forma difusa (la **coroideremia** y la **atrofia gyrata**) (124).

Todas las distrofias retinianas tienen en común su comienzo silente, sin presentar manifestaciones clínicas salvo la nictalopía/hemeralopia hasta que la enfermedad está muy avanzada, y pese a la ausencia de un tratamiento efectivo, el diagnóstico precoz es fundamental para paliar las consecuencias de

la enfermedad, tanto para la visión como para la calidad de vida de los pacientes (125).

Por ello hemos diseñado este estudio prospectivo llevado a cabo en una serie de 55 casos de distrofias retinianas agrupados en cuatro tipos clínicos, según los pacientes afectos de cada una de ellas:

- Retinitis Pigmentosa (RP; n=28 )
- Distrofias Maculares, agrupando distintos tipos (DM; n=14 )
- Enfermedad de Stargardt (ES; n=7 )
- Distrofia Coroidea Areolar Central (DCAC; n=6 )

El objetivo principal de este trabajo es determinar las posibilidades de co-localización de las neuroimágenes obtenidas del ERGmf y OCT en las distrofias retinianas, para establecer un protocolo que ayude a alcanzar el diagnóstico precoz en estos pacientes.

Esta sección de DISCUSIÓN ha sido estructurada de la siguiente forma, y los apartados se exponen a continuación:

1. Consideraciones sobre el diseño del estudio
2. La exploración morfológica. El examen OCT en las distrofias retinianas.
3. La exploración funcional. El examen ERGmf de los pacientes con distrofias retinianas.
4. Correlación de las imágenes multimodales anatómicas y funcionales obtenidas de los pacientes con distrofias retinianas.

5. Lo que nos depara el futuro en imágenes ópticas y su aplicación para la obtención multimodal de imágenes retinianas.
6. Comentarios finales.

### **7.1. CONSIDERACIONES SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Las distrofias retinianas son enfermedades hereditarias de la retina, simétricas, progresivas e irreversibles, consideradas como enfermedades raras (13-15, 20-22, 27, 29, 31). El registro de distrofias retinianas incluye más de 70 procesos distintos, algunos de los cuales sólo corresponden a unos pocos casos en todo el mundo. La forma silente de comienzo y sus manifestaciones clínicas diversas (que también varían entre individuos) contribuyen a las dificultades de identificación precoz y diagnóstico preciso, debiendo tener en cuenta que el definitivo solo puede determinarse por el análisis genético (20, 23, 30, 32, 35, 117, 118, 129, 132, 133, 135, 138, 141-143).

Hemos diseñado un estudio transversal observacional de 55 pacientes de ambos sexos y de cualquier edad para evaluar la posibilidad de establecer una correlación efectiva de los hallazgos estructurales y funcionales de la retina en pacientes con distrofia retiniana para proporcionar un nuevo protocolo de actuación clínica basado en la combinación de los patrones de OCT y ERGmf de los pacientes afectados.

Entre Enero de 2013 y Diciembre de 2015 se seleccionaron inicialmente 80 pacientes con distrofia retiniana, en uno o en los dos ojos y en cualquier



estadio de la enfermedad, que cumplieran los requisitos de inclusión/exclusión del estudio, y que acudían a las consultas de oftalmología de los centros de estudio. El principal centro de trabajo clínico ha sido el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. El Centro principal de investigación ha sido la Unidad de Investigación Oftalmológica “Santiago Grisolfá” de Valencia. Centros colaboradores han sido el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. Los oftalmólogos de los centros participantes (Dr. R. Gallego-Pinazo de Valencia, Dra. I. López Gálvez de Valladolid y Dra. I. Pinilla Lozano de Zaragoza) y oftalmólogos investigadores (Dra. M. D. Pinazo-Durán) pertenecen a la Red Temática de Investigación Cooperativa del Instituto de Salud Carlos III, RETICS RD12/0034 Enfermedades oculares "Prevención, detección precoz y tratamiento de la patología ocular prevalente degenerativa y crónica" (OFTARED). Los tres directores de este trabajo de Tesis Doctoral son también investigadores de OFTARED en Valencia (Dr. R. Gallego-Pinazo, Dra. M. D. Pinazo-Durán) y en Madrid (Dr. F. J. Muñoz-Negrete). El objetivo fundamental de la OFTARED es favorecer la colaboración entre profesionales para mejorar la calidad de la investigación pre-clínica y clínica en oftalmología y ciencias de la visión.

La muestra final del estudio ha estado constituida por 104 ojos de 55 pacientes de ambos sexos, que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión, asistieron a las citas y colaboraron con el estudio y que fueron explorados oftalmológicamente de forma sistematizada incluyendo examen de AVMC, exploración del FO y retinografías simples de ambos ojos, AFI (longitud de onda corta y de infrarrojos) y examen mediante OCT y ERGmf. En algunos

casos fue necesario realizar además el estudio AFG y cuando fue posible se llevó a cabo también el análisis molecular para identificar el gen causante de la enfermedad.

Los resultados han demostrado la existencia de los patrones de fondo de ojo en los cuatro tipos de distrofias retinianas estudiadas (RP, DM, ES, DCAC) y en distintos estadios de evolución, así como la relación entre dichos resultados morfológicos y funcionales y la AVMC.

La principal razón para escoger los pacientes afectados de RP, DM, ES y DCAC y no otros tipos de distrofia retiniana ha sido consecuencia de la prevalencia de este tipo de distrofias frente al resto y por la necesidad de adquirir una muestra significativa para alcanzar los objetivos de nuestro estudio.

En el caso de los pacientes con RP, la exploración del fondo ocular (con midriasis) ha mostrado distintos grados de afectación. En la RP avanzada clásica se ha observado la atenuación generalizada de los vasos retinianos, palidez del nervio óptico, patrón de espículas del EPR disperso por retina periférica y avanzando hacia retina central, y también en algunos casos la atrofia del EPR y coriocapilar, con importante similitud de las manifestaciones en ambos ojos del pacientes (13-15, 17, 21, 57, 59-64, 125). Entre los pacientes del estudio también se han identificado algunas formas de RP en estadios iniciales con un fondo de ojo casi normal o con escasos cambios pigmentarios (18% del total de pacientes con RP). Además se han diagnosticado tres formas de RP en sector, y dos formas de RP paravenosa,

sobre las que cabe esperar una evolución más benigna, como describen diversos autores (122, 127-129).

Los pacientes con DM, presentan diversos aspectos del fondo de ojo aunque en todos ellos la lesión se localiza selectivamente en la mácula y con afectación simétrica de ambos ojos (13-15, 20-22, 27, 29, 31, 130-134). Todos los enfermos del estudio diagnosticados de DM presentaron disminución de visión bilateral aunque el inicio es variable (desde la infancia a cualquiera de las edades). El grupo de pacientes con DM está constituido por los siguientes tipos diagnósticos: enfermedad de Best, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, distrofia macular oculta, distrofia de conos, distrofia en patrón, y distrofia drusenoide/drusas familiares).

En relación a los pacientes con ES, casi todos han comenzado a perder visión en la adolescencia, aunque hay un caso de manifestación algo más tardía. Típicamente se observan signos de atrofia coriorretiniana y manchas amarillentas en el fondo de ojo (23, 24). Pero la AFG confirma el diagnóstico casi siempre en base a la diferenciación de las lesiones de ES (no fluorescentes o con fluorescencia irregular) de las drusas (hiperfluorescentes) y por la aparición del denominado silencio coroideo por el fondo oscuro resultante del depósito masivo de lipofucsina, considerando este signo, cuando aparece, como patognomónico de la enfermedad (23, 24, 68, 71, 131, 132).

En cuanto a los enfermos diagnosticados de DCAC (también conocida como coroiditis central senil, esclerosis corioidea areolar central, y atrofia corioidea

areolar central), se han identificado distintos estadios evolutivos, como la despigmentación fina y leve de localización parafoveal asintomática de comienzo en el adulto, hasta la aparición de áreas redondeadas de atrofia geográfica bien delimitadas, hasta la afectación central completa, coincidiendo con los descritos por otros autores (36, 37, 65, 133, 134). Esta enfermedad está caracterizada por la pérdida de la coriocapilar circunscrita a la región foveal y parafoveal y es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación del gen de la periferina/RDS (35). Sin embargo, Gamundi et al., (135) han descrito mutaciones específicas en el gen de la periferina/RDS que parecen conducir a un amplio espectro de variabilidad inter e intrafamiliar de fenotipos. Parece que esos fenotipos dependen de la localización y del tipo de mutaciones en el gen de periferina/RDS, por lo que no puede establecerse una regla definitiva. Sin embargo se ha encontrado un fenotipo común a las distrofias maculares centrales autosómicas para la mutación Arg172Trp en población española, británica, sueca, japonesa y suiza.

La edad media de los participantes en nuestro estudio fue  $46,54 \pm 13,71$  años (rango entre 17 y 70 años). Para evitar sesgos en los datos finales relacionados con la dispersión de edades, los participantes fueron distribuidos según pertenecieran al grupo etario de 17 a 39 años o al grupo de 40 a 70 años, y por ello la edad media del grupo más joven fue de  $29 \pm 8$  años, frente a los  $53 \pm 8$  años del grupo de mayores. De la misma forma se subdividió cada grupo diagnóstico. Es importante enfatizar la relación entre la edad y la disminución de la AVMC, ya que al analizar los datos de acuerdo a dos grupos etarios (17-39 años vs 40-70 años) los pacientes mayores presentaban peor visión que los

más jóvenes, un indicador indiscutible de la progresión de la enfermedad y de su relación con el envejecimiento, como han descrito innumerables trabajos (127, 130-134). Johnstone et al., describen las variaciones en la localización axial en la membrana de Bruch en relación a la edad y la raza (12). Otros autores demuestran que la pérdida de visión en las distrofias retinianas aumenta en relación a la edad en casi todos los casos (13-15, 29, 31, 133, 134), todos en relación con nuestros hallazgos, acerca de los pacientes con distrofias retinianas de edad comprendidas entre los 40 y 70 años, siendo los más vulnerables a la pérdida de la visión y de la calidad de vida dependiente de la función visual, y esto ocurría de igual forma en todas las distrofias retinianas incluidas (RP, DM, ES o DCAC), como se puede apreciar en las figuras 53 y 54 de la sección de resultados.

Además hemos comprobado que la incidencia de las distrofias retinianas en nuestra muestra de pacientes y en relación al género mostró resultados similares a los descritos con anterioridad (13-15, 29, 136), como se refleja en las figura 52 de la sección de resultados. Según la herencia, en la forma autosómica dominante hay afectados en cada generación y se afectan por igual hombres y mujeres. La enfermedad se transmite sólo por individuos afectos y el riesgo de tener un hijo enfermo si uno de los padres está afectado es del 50% en cada nacimiento. En la forma autosómica recesiva también se afectan con igual frecuencia hombres y mujeres y sólo se afectan miembros de la misma generación. Los padres de los pacientes no suelen afectarse ya que se transmite desde portadores sanos. La herencia recesiva ligada al sexo tiene la característica de que la enfermedad sólo la padecen los hombres siendo todas las mujeres portadoras. La probabilidad de tener un hijo afecto de madre

portadora es del 50% y también sus hijas tienen el 50% de probabilidades de ser portadoras. El gen afecto se encuentra en el cromosoma X (136-142).

Tanto en la exploración mediante retinografías como la AFI se identificaron diversos patrones relacionados con las distrofias retinianas. Además de los signos y síntomas ligados a cada uno de los tipos de distrofia (RP, DM, ES, y DCAC) los datos también demostraron distintos patrones de AFI para la longitud de onda corta como para los de infrarrojos, incluyendo patrones normales o casi normales, hiper- o hipo-autofluorescencia, focalizados, difusos, e irregulares. No hemos podido identificar ningún patrón específico con un estadio concreto de la evolución de cada uno de los tipos de distrofia incluidos en este estudio, aunque sí hemos podido constatar como otros autores (71, 143-145) que la AFI irregular fue más frecuente y que en general tanto la hiper- como hipofluorescencia se asociaban con mayor o menor AVMC, respectivamente.

En relación a los hallazgos del examen mediante SD-OCT. Los patrones de hiper e hiporeflectividad coinciden en lo esencial con las descripciones de múltiples autores en relación a cada uno de los tipos diagnósticos de las distrofias retinianas (27, 92, 93, 100-113, 125, 143). Hay que tener en cuenta que las revisiones de la nomenclatura internacional de los hallazgos OCT (76, 92, 93, 100-104, 106, 109, 110-113, 119) consideran que la línea que se hacía corresponder con el límite entre SEF/SIF no lo es, sino que corresponde a los elipsoides de conos localizados en la porción más externa del SIF y que al poseer una densidad muy elevada de mitocondrias dan esta línea

hiperreflectiva (100-104). En relación a la función visual, la presencia e integridad de esta línea es esencial para evaluar la supervivencia de los fotorreceptores y la visión (104), como así hemos intentado evaluar en nuestro estudio los hallazgos OCT, las cifras de AVMC en los distintos tipos diagnósticos (ver las figuras 53, 54, 60, 61 y las tablas 4 a 9 de la sección de resultados).

No obstante, el presente trabajo presenta varias limitaciones. Al ser el producto de la práctica oftalmológica y del trabajo de los especialistas en electrofisiología debe integrar ambas facetas. La primera limitación deriva del tamaño muestral. El número de pacientes seleccionados inicialmente fue sensiblemente superior pero por las razones que se han explicado anteriormente se tuvo que excluir un 31% y por ello la muestra ha disminuido. No obstante la mayoría de trabajos recientes incluyen aproximadamente la misma cifra de participantes que en nuestro estudio. En futuros trabajos deberemos intentar superar esta cifra por razones obvias. A continuación hay que considerar el carácter prospectivo, lo que ha retrasado de forma muy notable la selección de pacientes y el cronograma de pruebas que deben sincronizarse lo más posible para evitar las múltiples visitas. Además, entre las limitaciones del diseño de nuestro estudio también hay que considerar el haber excluido pacientes de edad más temprana (menores de 17 años) o mayores de 70 años. En principio pensamos en el aumento de la comorbilidad ocular y sistémica en los pacientes más ancianos por la presencia de cataratas avanzadas, riesgo de glaucoma y enfermedades degenerativas de la retina, que podrían interferir con los resultados de las pruebas anatómicas y funcionales requeridas para el estudio. En cuanto a los

pacientes pediátricos, nuestra imposibilidad de evaluar niños afectados de distrofias retinianas que son derivados a un servicio de oftalmología pediátrica distinto al nuestro, y la coexistencia de ambliopía y/u otras malformaciones oculares, nos hizo desistir de esa posibilidad.

Otros problemas han surgido al correlacionar los hallazgos entre las pruebas morfológicas y funcionales, y la diversidad de cuadros clínicos que integra la selección de participantes en el estudio. No obstante, con sus pros y sus contras, los resultados de los exámenes SD-OCT y de ERGmf se discuten a continuación.

## **7.2. LA EXPLORACIÓN MORFOLÓGICA. EL EXAMEN OCT EN LAS DISTROFIAS RETINIANAS.**

El examen morfológico de la sección transversal de la retina mediante OCT (los prototipos utilizados en este estudio han sido el SD-OCT Cirrus® y el SD-OCT Spectralis®) se ha convertido en un aliado fundamental para la consulta oftalmológica. El listado de indicaciones está en continua expansión y sometida a revisiones de la nomenclatura internacional sobre las bandas hiper e hiporreflectivas, especialmente considerando que es una prueba no invasiva que proporciona información que no se puede obtener “in vivo” por otros medios.

Hemos seguido el protocolo de determinación del EMC/VM para las 9 áreas ETDRS. Sin embargo, hay que tener en cuenta que manejamos dos prototipos



distintos y que los valores no son intercambiables, lo que ha supuesto un problema al evaluar los resultados de las exploraciones en los pacientes de este estudio (76, 92, 146-149). De hecho, el principal problema es la discrepancia que existe entre los dispositivos OCT en definir donde está exactamente el límite externo de la retina, mientras que el límite interno queda bien definido por la MLI en todos los aparatos. Como sabemos, los prototipos SD-OCT definen el límite externo a nivel del EPR (aunque en distintos niveles según el prototipo). Por ejemplo, el Cirrus® en la mitad del EPR, mientras que el Spectralis® lo hace en el complejo membrana basal del EPR/membrana de Bruch. Según Solé-González et al. (147, 148), existe menor disparidad entre los sistemas Cirrus® y Optovue®; y una mayor diferencia entre los sistemas Optocol® y Spectralis®. El EMC normal promedio es muy similar para los 2 protocolos Macular Cube de Cirrus (512x128 y 200x200) mientras que el menor espesor promedio se obtiene mediante el sistema comercializado por Topcon, seguido de Cirrus® y Optovue® (que a su vez son similares entre éstos dos últimos) y el de mayor espesor es el de Spectralis®. De hecho estos autores han realizado una búsqueda bibliográfica avanzada sobre el tema, concluyendo que el promedio de los diferentes estudios para el EMC en Cirrus 512x128 es de 255,66  $\mu\text{m}$ , y para Cirrus 200x200 de 255,33  $\mu\text{m}$ , para Topcon 221,77  $\mu\text{m}$ , para Optovue 256  $\mu\text{m}$  y para Spectralis 270,2  $\mu\text{m}$ . Además, aunque no hay consenso, esta publicación aporta datos interesantes como los resultados diferenciales del EMC entre hombres y mujeres (mayor en varones) y además va disminuyendo con la edad en ambos sexos. También aporta el dato de que el EMC es mayor en sujetos de raza blanca y asiática en comparación con los de raza negra.

Como vemos, el conocimiento de los valores de normalidad de ambos parámetros EMC y VM y su variabilidad entre los distintos prototipos OCT es fundamental para el diagnóstico y el estudio de progresión de los pacientes. Y en este sentido, nuestros resultados confirman que ambos parámetros EMC y VM están significativamente disminuidos en relación a los datos de normalidad (146-149) en todos los pacientes con distrofia retiniana que han participado en nuestro estudio. Los datos del examen OCT mostraron que el EMC varió en un rango comprendido entre 117 a 300 mm para el OD (media:  $178.5 \pm 36.9$  mm) y un rango de 152 a 304 mm para el OI (media:  $185.7 \pm 29.5$  mm), cuyos valores son significativamente muy inferiores a los datos considerados normales ( $p < 0.001$ ) para ambos dispositivos (EMC:  $255,66 \pm 8,61$   $\mu\text{m}$  para Cirrus® y para Spectralis®  $270,2 \pm 22,5$   $\mu\text{m}$ ).

Por otra parte, la retina más externa se ha identificado en cada uno de los ojos explorados mediante la presencia de 4 líneas hiperrefringentes paralelas que están separadas por líneas de reflectividad intermedia. Con una orientación centrifuga, la línea más interna (y menos aparente) corresponde a la MLE, seguida de una banda ancha que corresponde a la unión entre los SEF/SIF), que está histológicamente en relación con los elipsoides de conos localizados en la porción más externa del SIF (100-105). Subcelularmente esta zona está constituida por una gran densidad de mitocondrias, por lo que el escaneado OCT nos da una línea hiperreflectiva. Y seguidamente se visualiza una línea hiperrefringente cuya correspondencia histológica sería con los terminales sinápticos de los SEF (o la conocida como la membrana de Verhoeff, en relación con las uniones apicales de las células del EPR). Finalmente, la cuarta

de estas líneas hiperrefringentes corresponde a las propias células del EPR/membrana de Bruch (76-92, 100-110). Y en consonancia con todas estas descripciones, en los grupos de pacientes incluidos en este estudio, pero especialmente en el grupo de RP, los hallazgos de OCT correspondientes a la línea de los segmentos internos (SIF) y externos (SEF) de fotorreceptores se han valorado de forma cualitativa de acuerdo a la reflectividad y apariencia de la misma, clasificando los hallazgos en cuatro tipos distintos:

- Tipo 0 en el que los hallazgos de SD-OCT son completamente normales
- Tipo 1, en el que se aprecia pérdida irregular de la banda correspondiente a la porción de elipsoides del SIF a nivel foveal, acompañada de obscuridad del límite entre el SIF y la MLE. Se observa también la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento moderado del EPR.
- Tipo 2, en el que se aprecia adelgazamiento de la retina central y pérdida parcial de la banda del SIF. Aquí se observa además de una forma moderada-severa la pérdida del contacto de la capa cilíndrica del SEF y adelgazamiento del EPR.
- Tipo 3, en el que se puede observar un adelgazamiento extremo del área foveal de toda la banda correspondiente al SIF y pérdida irregular perifoveal casi total de la banda del SIF en el que no se aprecia línea reflectiva de SIF/SEF. En este tipo se puede identificar de forma severa la pérdida del contacto del SEF y adelgazamiento evidente del EPR.

En los pacientes que presentan RP en los que se ha identificado la línea de los SIF/SEF con apariencia normal (subgrupo RP-OCT 0) no presentaban afectación estructural de fotorreceptores. Otros pacientes con RP mostraban

daño parcial en la línea SIF/SEF (subgrupo RP-OCT 1), daño extenso en la línea SIF/SEF (subgrupo RP-OCT 2) o ausencia total de dicha línea (subgrupo RP-OCT 3). En estos subgrupos OCT de pacientes con RP, también se pudo apreciar que los datos obtenidos correlacionaban significativamente con el espesor central de la retina, y con la AVMC. Según estos datos podemos afirmar que la alteración anatómica perceptible en el examen OCT de los SIF/SEF se asocia directamente con la disminución de la visión, como describen otros autores (150-153).

Por otra parte, Dolz-Marco et al., (103) han descrito la característica anatómica denominada tubulización retiniana externa como la presencia de espacios pseudoquísticos rodeados de una pared hiperreflectiva localizados en las capas externas de la retina en las distrofias maculares. Los autores evaluaron imágenes de SD-OCT en 61 pacientes para determinar la presencia y localización de dichas tubulizaciones, la integridad de la MLI, la unión de los SIF/SEF, y la forma geométrica denominada ápice de los SEF. De los pacientes estudiados 19 ojos padecían distrofia foveomacular viteliforme del adulto, 14 ojos enfermedad de Stargardt, 12 ojos distrofia en patrón, 8 ojos retinosquias ligada al cromosoma-X y 8 ojos distrofia de conos. En esos pacientes se pudieron identificar las tubulizaciones de retina externa en el 21,3% de los casos. Cuando existía disrupción de retina externa evidente en el examen OCT se encontraron en el 50% de casos y si había disrupción de SIF/SEF en el 34,2%, además de en el 24,5% de casos con cambios atróficos de retina externa, como en la enfermedad de Stargardt, retinosquias ligada al cromosoma-X y distrofia de conos. No se observaron las tubulizaciones en las

distrofias caracterizadas por depósitos de lipofuscina, como en el caso de la enfermedad de Best.

En la muestra de nuestros pacientes con ES hemos identificado las características anatómicas descritas para el examen OCT por distintos autores (153-155) y también la presencia de tubulizaciones de retina externa en la exploración SD-OCT en tres de los 7 casos (45%), como una lesión redondeada cuya pared es hiperreflectiva en el límite del área de atrofia. También los hemos podido identificar en uno de los dos pacientes diagnosticados de distrofia de conos (50%), uno de los que presentaban distrofia en patrón (50%) y en el 62% de nuestros pacientes con RP, en consonancia con los resultados de Dolz-Marco et al., (103) y otros autores (156, 157).

Respecto a las limitaciones del examen OCT, la principal proviene de haber empleado dos prototipos distintos para explorar a los pacientes. Al trabajar con dos tipos de OCT de diferente resolución para evaluar los parámetros considerados en este estudio (EMC, VM) hay que tener en cuenta que dichas OCT tienen sistemas de software distintos y los cálculos también se ajustan a formatos diferentes, como hemos indicado al comienzo de este apartado según distintos autores (146-148).

### **7.3. LA EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA MEDIANTE ERGmf DE LOS PACIENTES CON DISTROFIAS RETINIANAS**

El ERGmf proporciona una medida objetiva topográfica de la función retiniana central en un tiempo muy corto (28, 34, 59, 61-65, 67-69). Es útil para el diagnóstico diferencial en el caso de comorbilidades con o sin comparar con los datos obtenidos del campo visual pues puede permitir separar el componente retiniano (45) y diferenciar defectos orgánicos de causas funcionales (53-56). También es esencial para alcanzar el diagnóstico de la patología macular hereditaria o adquirida en que los datos obtenidos de la exploración ERG estándar suelen ser normales (junto con PERG) y también en su monitorización (28, 34, 59-68).

La ERGmf es particularmente útil para confirmar un diagnóstico que se sospechaba, descartar otros, o realizar un diagnóstico no esperado, analizar y resolver diferencias entre signos y síntomas, identificar pacientes portadores, y emitir un pronóstico sobre la visión (53).

Así ha ocurrido en los pacientes de este estudio. Los datos de la ERGmf nos han permitido confirmar diagnósticos, así como descartar otras causas que pudieran haber causado las manifestaciones clínicas. La técnica consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención de un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50° centrales de la retina. La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión (ISCEV) no ha establecido todavía un patrón estándar para realizar esta

prueba, sin embargo ha publicado recomendaciones generales para obtener resultados reproducibles e interpretables y minimizar los artefactos (53).

La respuesta de primer orden (kernel K1) del ERGmf es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1). A veces podemos encontrar una segunda onda negativa final (N2). Se trata de una respuesta lineal de morfología parecida a la onda del ERG fotópico convencional: la N1 está producida al igual que la onda “a” por los FR, mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares, al igual que la onda “b” y parte de los potenciales oscilatorios. Al tratarse de una prueba topográfica, además de las amplitudes y latencias de la onda obtenemos la densidad de la respuesta retiniana de cada hexágono expresada en  $Nv/deg^2$ . Existen unos componentes de segundo y tercer orden (kernel K2 y K3) no lineales, producidos principalmente por las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares y que habitualmente no se estudian. Los resultados se pueden presentar como un mapa de ondas en el que cada onda representa la actividad de un área del polo posterior; por grupos, que pueden ser anillos concéntricos alrededor de la fóvea o cuadrantes o bien como una figura tridimensional; esta última es de utilidad descriptiva pero no puede ser usada como único método de análisis (53-56, 28, 34, 59, 61-68).

Con el ERGmf puede valorarse la función de todas las capas de la retina si se consideran las ondas de primer y segundo orden; por otra parte nos ofrece la posibilidad de realizar un estudio objetivo del campo visual. Se ha propuesto su

uso en el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías como la distrofia viteliforme de Best (28), distrofia macular oculta (34), Distrofia coroidea areolar central (65) o la enfermedad de Stargardt (68), así como enfermedades de la capa externa e interna retinianas (59, 61, 63, 64) y afecciones de las células ganglionares (58).

El examen ERGmf es muy útil para detectar alteraciones de los FR, precisamente por la sensibilidad de la prueba hacia esos cambios, pudiendo identificar y delimitar la extensión de lesiones incluso antes de que podamos ver cambios fundoscópicos. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Stargardt nos permite un diagnóstico precoz y seguimiento de la afectación selectiva macular en forma de desaparición de la respuesta central con relativa preservación de los anillos más periféricos (68, 153-155). Los tiempos de latencia están sólo moderadamente afectados. En la distrofia de conos el ERGmf puede darnos un diagnóstico precoz mostrando una abolición o reducción de las respuestas antes de que se afecte la respuesta de conos del ERG convencional (20, 57, 69). En la distrofia macular oculta que cursa con disminución de agudeza visual sin alteración funduscópica podemos encontrar una disociación entre los resultados normales del ERG-G y la severa afectación de la densidad de las respuestas en los dos anillos centrales del ERGmf (29, 34, 107). El retraso de los tiempos de latencia es muy variable y aumenta con la edad de los pacientes (34, 107).

Todos los protocolos se ajustaron a la normativa ISCEV en la exploración ERGmf de nuestros pacientes con distrofia retiniana. Las amplitudes de la



respuesta ERGmf estaban globalmente alteradas. Todos los pacientes examinados mostraron una buena señal para los estándares de ERGmf registrados dentro de los 8° centrales. Los datos medios obtenidos de los OD de todos los pacientes del estudio respecto a la densidad ( $\text{nV/grados}^2$ ) han mostrado un patrón similar para los 5 anillos en cada uno de los grupos de pacientes, aunque los valores han ido decreciendo desde el más central (anillo 1) hacia los siguientes en sentido centrípeto (anillos 2, 3, 4 y 5), como queda reflejado en la figuras 62 a 65 de la sección de resultados.

De hecho, los pacientes con RP muestran una reducción generalizada de la densidad de las ondas y un aumento marcado de los tiempos de latencia, de acuerdo con las descripciones de otros autores (158, 159).

Por otra parte, en el mapa de ondas de los pacientes con DM, ES, y DCAC se aprecia la afectación selectiva del área macular. Y en la respuesta por anillos queda patente la afectación selectiva de los anillos de una forma distinta para cada una de las patologías, pero si en estos casos observamos la figura tridimensional que ofrece el ERGmf, se comprueba la pérdida del pico central que coincide con la presencia de una respuesta patológica macular (158, 159). Además el grupo que mostraba mayor disminución de las amplitudes correspondientes a los 5 anillos fue el de los pacientes con DCAC, en comparación con el resto de pacientes.

Una limitación de esta técnica está relacionada con ser relativamente reciente, por lo que los protocolos y los datos de normalidad son difíciles de contrastar, ya que muchas de sus aplicaciones clínicas aún están en desarrollo (158-159).

Además, sabemos que mediante un programa de correlación de la señal continua del ERG con la secuencia de encendido y apagado de cada elemento, el sistema informático es capaz de calcular la señal ERG focal para cada hexágono (ERGmf). Hay que considerar que en ningún momento se están determinando los potenciales de cada región de la retina que se esté examinando, sino que el cálculo está basado en dicha señal y se efectúa mediante un protocolo matemático. También hay que tener en cuenta que por la elevada velocidad de estimulación, la respuesta de ERGmf puede verse modificada por estímulos anteriores (adaptación, tiempo individual de respuesta, otros estímulos previos) o posteriores al examen y por la luz reflejada en otras zonas de la retina que pueden crear confusión. Finalmente recordar que la intensidad luminosa del estímulo debe estar entre 100-200 candelas/m<sup>2</sup> en la fase de encendido y lo mas baja posible durante el apagado, para lograr que el contraste sea mayor o igual al 90%, y en consecuencia, que la intensidad promedio de la luz de la pantalla durante la prueba sea de 50-100 cd/m<sup>2</sup>.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que se puede perder de forma parcial información del trazado de la onda (que llevaría a interpretar respuestas de trazado anormal como imágenes 3D normales), y que se puede producir un pico central en el trazado 3D en pacientes sin apenas respuesta retiniana. Como consecuencia de estos hechos, el aspecto del trazado 3D depende de la medición de la amplitud local, por lo que siempre debe reflejarse esta amplitud así como el trazado de las ondas para no inducir a errores de interpretación (53, 158, 159).

#### **7.4. CORRELACIÓN DE IMÁGENES MULTIMODALES OBTENIDAS DE LOS PACIENTES CON DISTROFIAS RETINIANAS.**

La asociación de dos pruebas de imagen aumenta la información aportada por una sola prueba y casi con toda seguridad, la precisión diagnóstica. Existen diversas razones para emplear dos pruebas distintas (retinografías/OCT; AFI/AFG; y el ERGmf) para el estudio de las distrofias retinianas. En primer lugar aumentan las probabilidades de obtener una imagen de calidad y utilizable para los fines diagnósticos. La asociación de una retinografía en color de la superficie de la retina con una imagen bi y/o tridimensional obtenida mediante OCT permite añadir información estructural complementaria para el diagnóstico (37, 42, 57, 62, 66). El estudio electrofisiológico añade además información de la función. El uso simultáneo de varias modalidades de imagen (retinografías y OCT) optimiza los algoritmos de segmentación respecto al diagnóstico con una única técnica.

En este estudio sobre las distrofias retinianas, hemos llevado a cabo el análisis de la correlación entre los datos morfológicos y funcionales de los pacientes, para determinar las posibles asociaciones lineales entre las variables continuas analizadas siendo éstas la AVMC, los parámetros obtenidos del examen OCT - VM, EMC-, y los datos extraídos de la exploración electrofisiológica (de los 5 anillos y 4 cuadrantes) y estos resultados se han procesado en cada una de las cuatro entidades patológicas analizadas (RP, DM, ES, DCAC) utilizando correlaciones bivariadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson,

una vez segmentada la muestra total de 55 pacientes. Para el proceso estadístico se empleó un análisis con dos colas. Cuando analizamos los resultados observamos que las correlaciones más numerosas existían entre pacientes con RP respecto a los pacientes con DM, ES o con DCAC.

En los pacientes del grupo de RP hemos clasificado los hallazgos de la línea de los SEF/SIF mediante SD-OCT según los 4 tipos (0-1-2-3) desde unos datos completamente normales a adelgazamiento y desaparición de la banda de fotorreceptores. El estudio de la correspondencia de imágenes morfológicas y funcionales de los pacientes con distrofia retiniana ha sido realizado de forma similar al protocolo descrito por Wen et al., (114) en el que la media de las amplitudes de los anillos obtenidos mediante ERGmf y la media de los registros del EMC y VM fueron mucho mayores en la fóvea y fueron disminuyendo centrífugamente.

El análisis de la correlación entre los hallazgos cuantitativos del examen OCT y la exploración electrofisiológica se ha hecho de acuerdo a los datos aportados por otros autores (115-119) sobre el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades retinianas, destacando los trabajos de Ferrara et al., (160), Wang et al., (161), Cho et al., (162), Hannan et al., (163) y Wu et al., (164) entre otros.

En el examen SD-OCT se obtuvieron las medidas EMC y VM, y en el examen ERGmf la amplitud media y el tiempo implícito de N1 y P1 en todos los anillos y los cuatro cuadrantes. La comparación entre la OCT y el ERGmf de los tres subgrupos en los que se subclasificaron los datos de los pacientes con RP, fue llevada a cabo en base a los hallazgos estructurales de los fotorreceptores y los datos ERGmf en los que la comparación con los datos obtenidos de sujetos normales demostró que muchas de las respuestas de los pacientes con RP estaban disminuidas o abolidas (ver las tablas 4 a 9 de la sección de resultados).

En la subclasificación de sujetos con RP de acuerdo con la apariencia, intensidad e integridad de la línea que corresponde a los SIF/SEF, se pudo

comprobar una relación entre la disminución en la amplitud de respuesta en el examen ERGmf y la disminución de intensidad/integridad de la línea en cuestión. Además, según como constatan diversos autores, en este grupo de pacientes RP, también se pudo apreciar que los datos de la respuesta ERGmf correlacionaban significativamente con el espesor central de la retina y con la AVMC (155, 165, 166). Según este dato sugerimos que la alteración anatómica de los segmentos internos y externos de fotorreceptores se asocia directamente con la disminución de la visión y se demuestra por la caída de la amplitud en el ERGmf. También podemos sugerir que el espesor central de la retina y volumen macular se relacionan directamente con la amplitud de la respuesta del ERGmf .

De la misma manera, el análisis estadístico de los hallazgos OCT y ERGmf en los otros grupos diagnósticos es decir entre los datos estructurales y funcionales confirman que la densidad media de la amplitud de respuesta del ERGmf en los pacientes con DM y los pacientes con ES y con DCAC, disminuyó notablemente en todos los anillos detectados en el ERGmf, aunque el análisis de correlación mostró que la mayor significación estadística se establecía entre el EMC y VM y entre el EMC y las amplitudes del anillo 5. Las latencias medias de N1 y P1 en el ERGmf de los pacientes con DM, ES y DCAC demostraron una tendencia al aumento, excepto para el anillo 1. Además, en estos pacientes, el EMC y VM estaban significativamente reducidos, y asociados a la densidad de la amplitud N1 y P1 en los anillos 3 al 5 en el ERGmf.

De todos estos datos se deduce que el EMC y VM disminuyeron de forma paralela al deterioro de la actividad electrofisiológica retiniana, principalmente en los pacientes con RP, con DM y con ES y de forma importante nuestros resultados sugieren que el EMC y VM específicamente la estructura de los SEF/SIF es un parámetro valorable para establecer un diagnóstico precoz, así como la progresión de las distrofias retinianas.

No se ha podido conseguir el establecimiento de una correlación clara y estadísticamente significativa entre los parámetros morfológicos y funcionales obtenidos del grupo de pacientes con DCAC. Con los protocolos estudiados,

los datos del resto de pacientes y consultando la bibliografía existente para este tipo de distrofias (36, 37, 65), no podemos explicar las razones de esta falta de correlación entre las pruebas morfológicas y funcionales para los pacientes afectados de DCAC, a diferencia del resto de distrofias retinianas incluidas en este estudio.

### **7.5. LO QUE NOS DEPARA EL FUTURO EN IMÁGENES ÓPTICAS, Y SU APLICACIÓN PARA LA OBTENCIÓN MULTIMODAL DE IMÁGENES RETINIANAS.**

Según el Instituto Nacional de imágenes biomédicas y bioingeniería (NIH) de USA (<https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/im%C3%A1genes-optimicas>), las imágenes ópticas se obtienen mediante técnicas basadas en la utilización de la luz visible (y las propiedades de los fotones) y su aplicación en sistemas no invasivos que nos permiten visualizar de forma detallada diversas zonas de nuestro organismo a nivel macroscópico, celular y molecular. La principal aplicación de estas imágenes ópticas es en biomedicina, para facilitar el diagnóstico y la monitorización del tratamiento de las enfermedades.

Las imágenes ópticas ofrecen diversas ventajas sobre otro tipo de técnicas exploratorias, impidiendo la exposición del paciente a otro tipo de radiaciones ya que el espectro de luz visible es capaz de generar imágenes estimulando electrones sin los efectos secundarios de otras técnicas de imagen (radiografías). Por ello, son más seguras y más rápidas para los pacientes pudiéndose utilizar en procedimientos prolongados y repetidos. Además son

muy eficaces para el examen de tejidos blandos, ya que estos se diferencian entre sí por sus propiedades de absorber y dispersar la luz de forma distinta unos de otros, aprovechando los diversos colores de la luz para examinar los órganos o tejidos. Debido a estas características pueden combinarse con otras técnicas de imagen como la resonancia magnética nuclear.

Son ejemplos fundamentales de las imágenes ópticas la endoscopia, las imágenes fotoacústicas, la tomografía de coherencia óptica, la tomografía óptica difusa, la espectroscopía Raman, la microscopía de super resolución (destacando la microscopía de localización fotoactivada -PALM- que mediante marcadores fluorescentes permite identificar moléculas), o la tomografía terahertz (que permite obtener imágenes seccionales mediante la radiación de terahertz que consiste en ondas electromagnéticas que se hallan en el espectro entre las microondas y las ondas de luz infrarroja, siendo una opción de futuro ya que con esta técnica se pueden ver detalles que la luz visible y la infrarroja no pueden ofrecer) (167-170).

Grupos del Instituto Nacional de Imagen Biomédica y Bioingeniería de USA están llevando a cabo proyectos para desarrollar mejores imágenes ópticas para la investigación biomédica y la clínica. Entre ellos destacan:

- La OCT portátil.
- La endoscopia por espectroscopía de dispersión de luz (LSS) que capta células anormales no visibles.

- Las imágenes fotoacústicas por ultrasonido que pueden conseguir imágenes multimodales mediante la fusión de imágenes por ecografía intraoperatoria (EGIO) con video de cámaras endoscópicas e imágenes preoperatorias por TC o IRM.

El examen mediante OCT es especialmente útil en la evaluación de la población pediátrica. Puede ayudar a monitorizar el desarrollo del niño prematuro, en niños con ambliopía o pérdida de visión inexplicable, niños con nistagmus y nictalopía o en el caso de tumores intraoculares como el retinoblastoma. Y en este sentido, la versión manual del SD-OCT es particularmente interesante en oftalmopediatría. Sin embargo hay que tener en cuenta que el instrumento manual requiere un alto grado de aprendizaje para obtener imágenes de calidad y contar por supuesto con la colaboración del niño explorado. Además hay que considerar que el ojo de los niños es mucho más pequeño y que las estructuras con poder dióptrico presentan características distintas del adulto. Por ejemplo en los niños prematuros las capas retinianas más internas persisten y las capas más externas pueden ser muy inmaduras, por lo que las bandas reflectivas de la SD-OCT que se aplican a las capas retinianas del adulto son distintas en estos niños, así como también en los recién nacidos a término. Los hallazgos de SD-OCT en niños sanos al nacimiento como el edema macular de la prematuridad y el fluido subretiniano pueden representar por un lado un desarrollo normal pero también pueden ser signos de una enfermedad (171, 172).



Por otra parte, Heidelberg Engineering ha desarrollado una nueva técnica para diagnóstico de las enfermedades retinianas, la Angio OCT que permitirá examinar la vascularización retiniana en 3-D sin la invasividad que depara la angiografía fluoresceínica o el verde de indocianina (173). Evitando los riesgos y efectos adversos que puede ocasionar esta técnica. La imagen de la angio OCT es de alta resolución y muestra la estructura vascular en tres dimensiones. Fundamental para el seguimiento de la retinopatía diabética, oclusiones vasculares retinianas o malformaciones arteriovenosas. Además, la Angiografía-OCT (AFG-OCT) puede también ser muy útil para aportar información adicional detallada de diversos procesos. Por ejemplo, la OCT intraoperatoria puede ayudar a reconocer los cambios morfológicos retinianos durante la cirugía y mejorar el éxito de la operación (175). Los datos pueden ser analizados y comparados con datos normales y crear bases de datos muy útiles para el futuro.

La alteración anatómica de los fotorreceptores, concretamente del límite topográfico entre los segmentos internos y externos se aprecia en el examen SD-OCT mediante la conocida línea hiperrefringente SEF-SIF que corresponde exactamente a los elipsoides, y se asocia directamente con la disminución de la visión que se demuestra por la caída de la amplitud en el ERGmf en las distrofias retinianas. Este dato es fundamental para reforzar la importancia del análisis multimodal en estas patologías

Lo más importante de las técnicas multimodales de imágenes es que el diagnóstico se alcance lo más rápido posible para conseguir la instauración

precoz del tratamiento más apropiado, evitando exploraciones costosas y cruentas y tratamientos altamente invasivos.

La contribución de la electrofisiología en oftalmología es fundamental. La creación de secciones de electrodiagnóstico oftalmológico debe ser prioritario y considerarse como un marcador de excelencia que contribuye a mejorar el diagnóstico de los pacientes con distrofias retinianas, entre otras patologías oftalmológicas (18, 19, 25, 34, 39, 43, 44, 46, 48-52, 55, 63, 64). Además ofrece un amplísimo campo de investigación muy interesante, para obtener datos objetivos de la función visual.

## **7.6. COMENTARIOS FINALES**

Las distrofias retinianas no tienen cura. Sin embargo los resultados preliminares de una serie de ensayos clínicos destinados a tratar una mutación en el gen RPE 65, que causa algunos casos de amaurosis congénita de Leber, es muy esperanzadora. Uno de esos estudios está financiado por el Instituto Nacional Ocular (NEI) de USA. Los investigadores inyectaban en el espacio subretiniano un vector viral con adenovirus asociados que reemplazaba el gen no funcionante y encontraron que la visión diurna mejoró unas cincuenta veces y la nocturna unas 63.000 veces en tres de los pacientes en comparación con los niveles basales de agudeza visual obtenidos 90 días antes. Debido a estos resultados se están comenzando a ensayar otras terapias génicas para las distrofias retinianas, como para la ES (175, 176).

Por otro lado, dos fármacos, la fenretinida y la isotretinoína han mostrado resultados prometedores para el tratamiento de la EA en estudios animales. La fenretinida interfiere con la producción y acúmulo de la toxina A2E que conduce a los acúmulos de la lipofucsina. Y sobre todo la isotretinoína ha demostrado ser capaz de bloquear la síntesis de la lipofucsina, causante de los depósitos y la pérdida de visión en la EA también bloqueando la acumulación de A2E (177, 178).

La compañía farmacéutica Makindus. Inc ha recibido de la FDA la designación de medicamento huérfano para el MI-100 para el tratamiento de la enfermedad de Stargardt.

La idebenona (Raxone ®) es un fármaco diseñado para el tratamiento de la neuropatía óptica de Leber. La Idebenona (6 hidroxidecyl-ubiquinona) es un derivado de la benzoquinona (una quinoleína), uno de los dos isómeros de la ciclohexanodiona. Es de cadena corta y actúa como un análogo sintético de la ubiquinona, coenzima Q10 que forma parte del complejo multienzimático de la cadena respiratoria mitocondrial. El mecanismo de acción de la idebenona está basado en su capacidad para transferir electrones directamente al complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, excluyendo el complejo I que está afectado por una de las tres mutaciones principales que causan la NOHL, es decir la sustitución de un simple nucleótido (adenina por guanina), en la posición 11.778 del ADNmt, en ND4 del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, en la posición 3.460 que codifica para la subunidad I ND1, del complejo I y en la posición 14.484 en ND-6 del ADNmt. Este medicamento

ofrece una alternativa terapéutica a los pacientes con neuropatía óptica de Leber y posiblemente en otras enfermedades retinianas (179).

Sin olvidar la terapia regenerativa, basada principalmente en los trasplantes de células madre, mediante la generación de la inducción de células pluripotentes (induced pluripotent stem cell (iPSC) derivadas de las células retinianas o de otros tejidos, de pacientes con distrofia retiniana (180-182). Por ejemplo, el ensayo clínico TC/RP (EudraCT number: 2012-000618-12) se lleva a cabo en la Universidad de Murcia mediante inyección intravítrea de células madre mononucleadas de médula ósea autóloga para evaluar la degeneración retiniana (181).

## **8. CONCLUSIONES**



1.- El análisis de los diversos parámetros y sus combinaciones para el registro de las imágenes multimodales retinianas basadas en la información obtenida, han permitido identificar y comprender las variadas posibilidades de aplicación de estos protocolos y su funcionamiento para el estudio de los pacientes con retinitis pigmentosa y las distintas formas clínicas de distrofias maculares.

2.- La normalización de las imágenes mediante registro multimodal, seguida de la selección de parámetros de interés en cada técnica, y la cuantificación de los hallazgos (*dependiente del dispositivo que genera la imagen y del algoritmo de cuantificación escogido*) es el método idóneo para correlacionar las imágenes de los pacientes con distrofias retinianas.

3.-La combinación de pruebas morfológicas y funcionales, incluyendo la exploración del fondo ocular y estudio de autofluorescencia, el examen mediante SD-OCT, y la realización del ERGmf, facilita la caracterización de las distrofias retinianas. De hecho, se ha establecido una correlación entre las amplitudes de respuesta y el espesor y volumen macular central en los pacientes con distrofias retinianas. Las dos técnicas exploratorias tienen mayor aplicabilidad diagnóstica cuando se realizan a la vez y se comparan entre sí.

4.- La función de los conos determina la amplitud de respuesta en el ERGmf, y en pacientes con retinitis pigmentosa correlaciona directamente con el espesor de la capa de fotorreceptores obtenida mediante SD-OCT en pacientes con retinitis pigmentosa.

5.- En la fóvea, la respuesta electrofisiológica correspondiente a la amplitud de los anillos periféricos parece tener mayor valor diagnóstico que el espesor macular central para reflejar la degeneración de los fotorreceptores en los pacientes con distrofias retinianas.

6.- Sugerimos que la co-localización de las imágenes retinianas obtenidas mediante técnicas de exploración morfológica y funcional y el subsecuente análisis multimodal puede contribuir a determinar la respuesta terapéutica, bien sea medicamentosa, génica, regenerativa, o tras cirugía de prototipos de retina biónica, en ensayos clínicos de pacientes con distrofia retiniana.



**ANEXO**



En esta sección se incluyen los documentos oficiales empleados en el estudio (informe CEIC), el consentimiento informado, así como la base de datos y las fichas diseñadas para la sección de resultados.



Nº PACIENTE:	DIAGNOSTICO:	OJO:
EDAD:	SEXO:	AV:

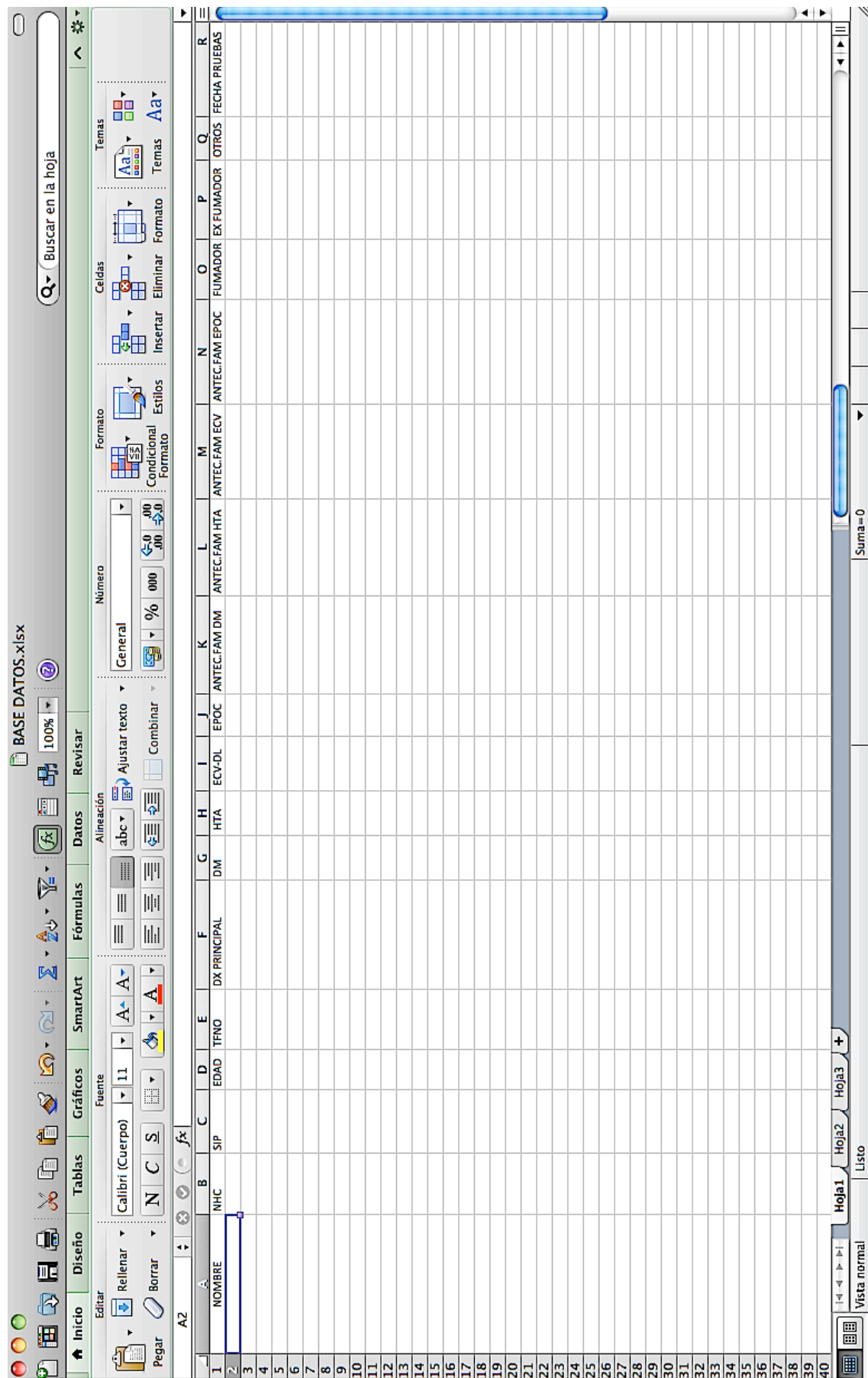
PARÁMETROS OCT	
EMC	
VM	

PARÁMETROS ERGmf					
ANILLOS (nV/deg <sup>2</sup> )					
CUADRANTES(nV/deg <sup>2</sup> )					

OCT

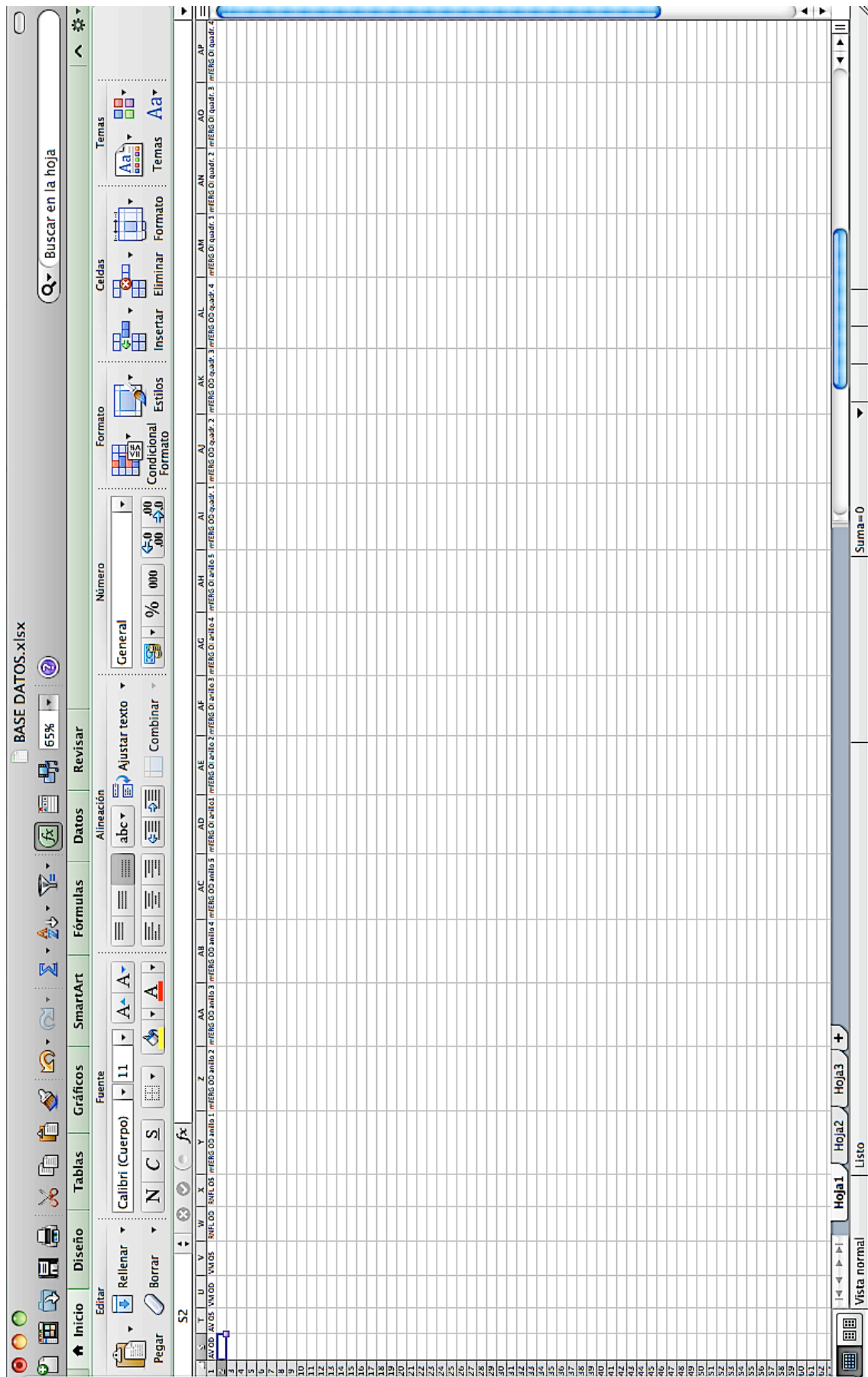
ERGmf (Mapa de ondas y en 3D)



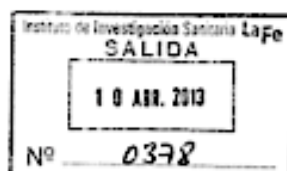












Dr. Roberto Gallego Pinazo  
Servicio de Oftalmología

*Asunto: Autorización Inicio Estudio.*

Valencia, 27 de Marzo de 2013.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente**.

A la vista de los dictámenes emitidos, el Proyecto de Investigación titulado: "COLOCACION DE NEUROIMAGENES DEL ELECTRO RETINOGRAMA MULTIFOCAL (MFERG) Y TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA (OCT) EN LAS DISTROFIAS MACULARES OCULTAS", puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



Dr. José V. Castell, PhD., MD.  
Director General





**Comisión de Investigación**

**D. José Vte. Castell Ripoll**, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia,

**INFORMA:**

Que el Proyecto de Investigación titulado: "COLOCACION DE NEUROIMAGENES DEL ELECTRO RETINOGRAMA MULTIFOCAL (MFERG) Y TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA (OCT) EN LAS DISTROFIAS MACULARES OCULTAS" que presenta el/la Dr./Dra. **Roberto Gallego Pinazo** del Servicio de Oftalmología del Hospital La Fe de Valencia, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse **positivamente** en cuanto a su viabilidad.

P.O.

Valencia a 28 de Marzo de 2013.



**Comisión de Investigación.** Escuela de Enfermería – despacho 619.- Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009-Valencia. Spain  
Tel.: (+34) 96 1973313; Fax: (+34) 96 3494416. e-mail: comInvest\_lafe@gva.es





## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Don Serafin Rodríguez Capellán, Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **5 de Marzo de 2013**, el Proyecto de Investigación titulado **"COLOCACIÓN DE NEUROIMAGENES DEL ELECTRO RETINOGRAMA MULTIFOCAL (MFERG) Y TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) EN LAS DISTROFIAS MACULARES OCULTAS."**, con nº de registro **2013/0005**.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por el/la **Dr. / Dra. ROBERTO GALLEGO PINAZO** del servicio de **OFTALMOLOGÍA** como Investigador Principal.

Miembros del CEIB:

**Presidente:**

Dr. Juan B. Salom Sanvalero. (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)

**Vicepresidente:**

Dr. José Vicente Cervera Zamora. (Hematología)

**Secretario:**

D. Serafin Rodríguez Capellán. (Asesor jurídico)

**Miembros:**

Dr. Melchor Hoyos García. (Gerente del Departamento de salud Valencia La Fe)

Dr. José Vicente Castell Ripoll. (Director de Investigación)

Dr. Salvador Aliño Pellicer. (Farmacólogo Clínico - Hospital U. i P. La Fe)

Dra. Remedios Clemente García. (Medicina Intensiva)

Dra. M<sup>a</sup> Luisa Martínez Triguero. (Análisis Clínicos)

Dr. José Luis Vicente Sánchez. (Jefe de sección - Unidad de Reanimación)

Dr. Isidro Vitoria Miñana. (Pediatría)

Dra. Belén Beltrán Nicolás. (Medicina Digestiva)

Dra. Inmaculada Calvo Penadés. (Reumatología Pediátrica)

Dr. Alfredo José Perales Marín (Jefe de Servicio - Obstetricia)

Dra. Begoña Polo Miquel (Gastroenterología Pediátrica).

Dr. Enrique Viosca Herrero (Jefe de Servicio - Medicina Física y Rehabilitación)

Dra. Eugenia Pareja Ibars (Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático).



Dr. Jaime Sanz Caballer (Grupo Acreditado en Hematología y Hemoterapia)  
 Dr. José Luis Ponce Marco (Unidad de Cirugía Endocrino Metabólica)  
 Dr. José Antonio Aznar Lucea (Jefe de Unidad - Hemostasia y Trombosis)  
 Dra. Pilar Sáenz González (Neonatología)  
 Dr. Rafael Botella Estrada (Dermatología)  
 Dr. José Luis Mullor Sanjose (Grupo de Investigación Traslacional en Enfermedades Neurosensoriales)  
 Dr. Francisco Javier Pemán García (Grupo Acreditado multidisciplinar para el estudio de la Infección Grave)  
 Dra. María José Gómez-Lechón Moliner (Grupo Acreditado en Hepatología Experimental)  
 Dr. Ramiro Jover Atienza. (Unidad de Bioquímica y Biología Molecular)  
 Dra. María Tordera Baviera. (Farmacéutica del Hospital)  
 D. Jesús Delgado Ochando. (Diplomado en Enfermería)

Lo que firmo en Valencia, a 5 de Marzo de 2013




Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
 Secretario del Comité Ético de Investigación Biomédica





## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: Dic 2012 (campo obligatorio)	Fecha de la versión: Dic 2012 (campo obligatorio)
Investigador Principal: <i>(Incluir nombre, servicio y forma de localizarle)</i> ROBERTO GALLEGO PINAZO SERVICIO DE OFTALMOLOGIA TORRE B, 6ª planta Sección de Mácula	
CENTRO: HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE	
Título del proyecto de investigación: <b>Co-localización de neuroimágenes del electro-retinograma multifocal (mfERG) y tomografía de coherencia óptica (OCT) en las distrofias retinianas.</b>	

### 1. INTRODUCCIÓN: *(Texto fijo para todos los proyectos de investigación)*

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

Se basa en la utilización de dos pruebas exploratorias “no invasivas” de forma correlativa para mejorar el diagnóstico de las lesiones maculares que no se manifiestan en el examen convencional del fondo de ojo. Al superponer ambas imágenes retinianas procedentes del electrorretinograma multifocal y de la tomografía de coherencia óptica, obtendremos información que no podemos alcanzar con cada una de estas pruebas por separado. Esta es la nueva estrategia diagnóstica que proponemos a los pacientes que pierden visión y no tienen un diagnóstico exacto de su enfermedad retiniana.

### 2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA: *(Texto fijo para todos los proyectos de investigación)*

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.



### **Explicación para usted:**

Las enfermedades de la retina constituyen una de las causas más importantes de pérdida de visión y de la calidad de vida relacionada con la función visual en todo el mundo. Si afectan a la mácula (región central de la retina donde se perciben los objetos con mayor precisión), la disminución de la visión (dependiendo del grado de afectación) puede ser muy severa y alcanzar la ceguera legal.

Todas las enfermedades maculares provocan la alteración de la zona de fijación de la mirada, y por lo tanto la agudeza visual de estos pacientes está deteriorada, hasta al punto de no poder leer, coser, realizar trabajos de precisión, conducir, ver la televisión o sencillamente ver la cara de las personas. Cuando la lesión es visible en la exploración del fondo de ojo, la visión ya está muy afectada. Sin embargo existen unas enfermedades maculares que no muestran signos hasta las fases avanzadas. Es en ese periodo cuando la actuación del oftalmólogo podría ser fundamental para que el paciente tenga mejor pronóstico visual. En estos casos las nuevas pruebas oftalmológicas y neuro-oftalmológicas complementarias desempeñan un papel esencial para prevenir la ceguera central por las enfermedades retinianas que afectan a la mácula, como hemos dicho anteriormente. Entre estas pruebas maculares, las más recientes son el electroretinograma multifocal y la tomografía de coherencia óptica.

Ambas pruebas son capaces de detectar la pérdida de la función visual macular incluso en etapas asintomáticas, y además puede definir la extensión y profundidad de la lesión. En relación a las enfermedades adquiridas de la retina, el electroretinograma multifocal puede ser útil en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), edema macular diabético, edema macular por oclusión venosa, coroidopatía serosa central, agujero macular, membranas epi-retinianas, lesiones tóxicas de la mácula, y otras menos frecuentes como las degeneraciones maculares específicas idiopáticas, la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, o la enfermedad de Behcet. Por otra parte, la Tomografía de Coherencia Óptica es una técnica de exploración útil para el estudio de la retina y del nervio óptico. Su principal avance consiste en la posibilidad de obtener imágenes de gran resolución, tanto de la superficie de la retina como de sus diferentes capas o estratos. El tratamiento informático de las imágenes permite obtener imágenes tridimensionales de la retina que ayudan al especialista a diagnosticar y tratar la lesión en superficie y profundidad. El estudio del grosor de las diferentes capas de la retina puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento de diferentes enfermedades oftalmológicas. La exploración se realiza con el paciente sentado, sin precisar anestesia ni medicación sedante. No se utilizan flashes ni anestésicos. Al contrario que otras exploraciones oftalmológicas tampoco suele ser necesaria la dilatación previa de la pupila. La exploración dura escasos minutos. A pesar de la alta complejidad técnica es una prueba sencilla de realizar, sin apenas molestias para el paciente. No requiere ningún tipo de preparación, es indoloro y no tiene efectos secundarios. Al no utilizar flashes ni precisar anestésicos, la tomografía de coherencia óptica se convierte en una técnica exploratoria segura, rápida y fiable. No existen contraindicaciones para la práctica de la tomografía de coherencia óptica.

Usted debe saber que es de vital importancia diagnosticar un problema de visión de reciente aparición, e incluso un problema silente que no se manifiesta a la exploración convencional del fondo ocular. El electroretinograma multifocal y la tomografía de coherencia óptica nos han permitido desde hace unos pocos años captar imágenes de la retina para analizar anomalías en las medidas observadas que pueden correlacionarse con diferentes problemas oculares. Pensamos que la realización de ambas pruebas y el estudio de las imágenes obtenidas puede ayudarnos a conocer mejor el estado de su lesión retiniana y favorecer el seguimiento y tratamiento de su problema.



### 3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Usted ha perdido visión y está en estudio para identificar su problema y aplicar el mejor tratamiento.

La realización de estas dos pruebas que le proponemos de forma conjunta, el electroretinograma multifocal y la tomografía de coherencia óptica, nos proporcionará imágenes específicas que podemos analizar mediante sistemas informáticos especiales, y al superponer ambas, podremos alcanzar un diagnóstico más preciso y establecer el sistema de seguimiento de su enfermedad de una forma más adecuada, lo que será del mayor beneficio para usted y la calidad de su visión.

Le citaremos para realizarlas y para ello no precisa usted ninguna preparación. Las pruebas son totalmente indoloras y no le vamos a ocasionar molestia por la realización de las mismas. Solo necesitamos que usted este tranquilo y colabore con nuestra exploración para un mejor resultado. Los profesionales que las realizamos le explicaremos paso a paso lo que usted debe hacer para que la prueba sea útil. Una vez concluidas, y analizados los resultados conjuntos, se le informará convenientemente del resultado y en consecuencia de las actuaciones futuras sobre su problema.

### 4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL

**ESTUDIO:** (En este apartado se deben comentar los beneficios esperados para el sujeto y para la sociedad por participar en este estudio [la obtención gratuita de la medicación, los resultados de las pruebas, el seguimiento estrecho...no deben ser incluidas como beneficio de la participación al paciente]. En caso que no se obtuviese o pudiera obtenerse ningún beneficio para el sujeto, se deberá indicar claramente. Se debe explicar brevemente la experiencia previa del fármaco/s en estudio y los posibles acontecimientos adversos, de forma concisa y en términos que el sujeto pueda comprender. Si se conocen porcentajes también se deben incluir. Debe constar si el fármaco está o no comercializado. En este apartado se debe incluir también, cualquier tipo de riesgo debido a las pruebas que se realizan como consecuencia del estudio. En el caso de participación de mujeres en edad fértil, deberá indicarse si el estudio está contraindicado con el embarazo, y de ser así, deberán detallarse los métodos anticonceptivos o bien, indicar que su médico se los especificará. Si se produjese embarazo y se deseara realizar un seguimiento del mismo y de su resultado, se deberá presentar al CEIC una hoja informativa independiente y recoger el consentimiento de ambos progenitores).

Estas dos pruebas complementarias de la exploración oftalmológica no inducen problemas a los pacientes, no son dolorosas, no provocan molestias ni son estresantes. Se realizan en posición sentada y durante el tiempo de realización debe usted colaborar según se le vaya indicando, para un mejor resultado de las mismas. Los beneficios de que usted acceda a la realización de ambas pruebas y el análisis conjunto de las mismas por el oftalmólogo que le atiende, son innumerables, ya que hay pocos servicios de oftalmología que realicen esta forma de exploración conjunta que permitirá acceder a una mayor información acerca de su problema de retina y la pérdida de visión.

Estas exploraciones no solo le serán beneficiosas a usted, sino también a su familia, porque algunas de estas enfermedades retinianas han demostrado una cierta predisposición familiar y su conocimiento y el consejo del oftalmólogo pueden prevenir pérdidas de visión en su entorno familiar.





- 5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:** *(Se debe explicar brevemente, si existen, otras alternativas terapéuticas eficaces en la actualidad para el tratamiento de su enfermedad, que podría recibir en caso de no participar en el estudio e incluso que podría recibir los mismos fármacos que se le ofrecen en el estudio, como sería el caso, por ejemplo, de un ensayo clínico en fase IV. Se debe añadir también, que el médico del estudio le dará más información si lo desea).*

En estos momentos no existe tratamiento para las distrofias maculares. Muchas de ellas llevan más tiempo de evolución del que en principio puede parecer, ya que no suelen presentar disminución de la visión hasta las fases avanzadas. Cualquier intervención precoz, incluso en una fase que no presente sintomatología para el paciente, ni se refleje en la exploración convencional de la retina, supone una ventaja enorme para acceder a estrategias de prevención de ceguera por esta causa.

- 6. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:** *(Texto fijo para todos los proyectos de investigación)*

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. GALLEGU PINAZO en el número de teléfono 961244000, Oftalmología, Sección de Mácula.

- 7. CONFIDENCIALIDAD:** *(Si existe alguna situación especial por la que se necesitara conocer la identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado. Al registrar los datos deben decir que los datos serán disociados y quién es el responsable del registro. Si se extraen muestras biológicas, tales como sangre o tejidos, se deberá indicar quién es el propietario de estas muestras, quién las custodia y cuánto tiempo se guardarán. En caso de que se quieran utilizar los datos obtenidos en el presente estudio para investigaciones futuras, con objetivos diferentes a los del presente estudio, se deberá solicitar en ese momento el consentimiento del paciente, utilizando una hoja informativa independiente, previamente aprobada por este CEIC. Para el caso de proyectos de investigación genéticos se debe cumplir la normativa de este CEIC al respecto).*

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.



**8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:** *(En los casos en los que se haya previsto, por las características del estudio, compensar a los pacientes económicamente por el tiempo dedicado al estudio o por las molestias que se le ocasionen, se deberá incluir en este apartado).*

El promotor del estudio, es el SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA del HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE, que pretende emplear todas las técnicas avanzadas necesarias para prevenir la ceguera por enfermedad macular. Por lo tanto, el hospital es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Tenemos pues que informarle a Vd. que su participación en éste no le supondrá ningún gasto económico.

NO SE CONTEMPLA COMPENSACIÓN ECONÓMICA NI AL OFTALMÓLOGO QUE LE ATIENDE NI A LOS PROFESIONALES QUE LE REALIZARÁN LAS PRUEBAS PREVISTAS.

Nuestra meta es estudiar la mejor manera de explorar a nuestros pacientes y prevenir la pérdida de visión.

**9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:**

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.



#### 10. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD:

*(Añadir este apartado a la Hoja de Información al Paciente cuando proceda).*

Le informamos que al tratarse de la participación de su hijo, que tiene más de 12 años de edad, se le va a entregar a él mismo una hoja de información y consentimiento informado, adaptados a su capacidad de entendimiento, que deberá firmar si quiere participar en el estudio. Además, de acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal la inclusión de menores de edad en el mismo.

**\* Nota aclaratoria:** en este documento aparecen en letra normal los aspectos que quedan fijos para todos los proyectos de investigación y en cursiva los aspectos variables dependiendo de las características del estudio, pero que deben obligatoriamente cumplimentarse. **Es importante que, una vez confeccionada la hoja, se eliminen los párrafos en cursiva.**



## MODELO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del estudio:

Yo, *(nombre y apellidos)*,

He recibido la hoja de información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por: *(nombre del investigador)*

Declaro bajo mi responsabilidad que: *(nombre del participante del estudio)*

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

Firma del testigo

Firma del Investigador

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:







### **DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LA LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS 15/99**

D/D<sup>a</sup> ROBERTO GALLEGO PINAZO, con DNI nº 24379227D, como investigador/a principal del proyecto: **“Co-localización de neuroimágenes del electroretinograma multifocal (mfERG) y tomografía de coherencia óptica (OCT) en las distrofias maculares ocultas.**

#### **DECLARO:**

- Que en el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.
- Si se ha elaborado una base de datos con la información de los pacientes, se habrán disociado los datos que identifican al paciente (Se preservarán los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial).

En Valencia a,        de        de

Fdo.: **El/la Investigador/a Principal**  
ROBERTO GALLEGO PINAZO



# **LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS MÁS UTILIZADOS**



## **LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS MÁS UTILIZADOS**

ACL: amaurosis congénita de Leber.

ADNmt: ácido desoxirribonucleico mitocondrial.

AF: autofluorescencia

AFG: angiografía fluoresceínica.

AFG-OCT: angiografía fluoresceínica con tomografía de coherencia óptica.

AFI: autofluorescencia de fondo de ojo.

AV : agudeza visual.

AVMC: agudeza visual mejor corregida.

AVMC OD: agudeza visual de ojo derecho con mejor corrección.

AVMC OI: agudeza visual de ojo izquierdo con mejor corrección.

AVOD: agudeza visual ojo derecho.

AVOI: agudeza visual ojo izquierdo.

cd/m<sup>2</sup>: candela por metro cuadrado.

CEIC: Comité de Ética e Investigación clínica.

CFN: capa de fibras nerviosas del epitelio pigmentario de la retina.

CGR: capa de células ganglionares del epitelio pigmentario de la retina.

cm: centímetros.

CNE: capa nuclear externa del epitelio pigmentario de la retina.

CNI: capa nuclear externa del epitelio pigmentario de la retina.

CPE: capa plexiforme externa.

CPI: capa plexiforme interna.

CRT: tubo de rayos catódicos.

cSLO: oftalmoscopio confocal de barrido láser.

DCAC: distrofia corioidea areolar central.

DM: distrofia macular.

ECV: enfermedad cardiovascular.

EMC: espesor central de la retina.

EMC-OD: espesor macular del ojo derecho.

EMC-OI: espesor macular del ojo izquierdo.

EOG: electrooculograma.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EPR: epitelio pigmentario de la retina.

ERG: electrorretinograma.

ERG-G: electrorretinograma Ganzfeld (de campo completo o flash o lleno)

ERGmf: electrorretinograma multifocal.

ERG-P: electrorretinograma Pattern, geométrico o tipo damero alternante.

ES: enfermedad de Stargardt.

ETDRS: early treatment for diabetic retinopathy study.

FO: fondo de ojo.

FOD: fondo de ojo derecho.

FOI: fondo de ojo izquierdo.

FR: células fotorreceptoras.

HTA: hipertensión arterial.

Hz: hertzio.

ISCEV: Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión.

IS: Inner segment.

K: grados Kelvin.

LCD: pantalla de cristal líquido.

logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución.

mm: milímetros.

MLE: membrana limitante externa.

MLI: membrana limitante interna.

MPE: membrana plexiforme externa.

MPI: membrana plexiforme interna.

ms: milisegundos.

mV: milivoltios.

NGS: next generation sequencing.

nV: nanovoltios.

nV/deg<sup>2</sup>: nV/grado<sup>2</sup>: nanovoltios por grado al cuadrado.

OCT: tomografía de coherencia óptica.

OCT-TD: tomógrafo de coherencia óptica de dominio temporal.

OD: ojo derecho.

OI: ojo izquierdo.

OLB: Outer Leaf Break.

OS: Outer segment.

PEV: potencial evocado visual.

PIO: presión intraocular.

pps: pulsaciones por minuto.

rev/s: revoluciones por segundo.

RNFL: espesor de la capa de fibras del nervio óptico.

RNFL OD: espesor de la capa de fibras del nervio óptico del ojo derecho.

RNFL OI: espesor de la capa de fibras del nervio óptico del ojo izquierdo.

RP: retinitis pigmentaria

SD: dominio espectral (tomógrafo)

SD-OCT: tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral.

SEF: segmento externo de los fotorreceptores.

SIF: segmento interno de los fotorreceptores.

SNC: sistema nervioso central.

SNR: relación señal ruido.

SS-OCT: tomógrafo de coherencia óptica swept source.

VM: volumen macular.

VM OD: volumen macular ojo derecho.

VM OI: volumen macular ojo izquierdo.

TD: dominio temporal (tomógrafo).

ZAF: zona avascular foveal.

3D : tridimensional.

° :grados





# BIBLIOGRAFÍA



1. Polyak SL. The retina. Chicago: University of Chicago Press; 1941.
2. Van Buren JM. The retinal ganglion cell layer. Springfield (IL, USA): Charles C. Thomas; 1963.
3. Rodieck RW. The vertebrate retina: principles of structure and function. San Francisco: W.H. Freeman and Company; 1973.
4. Kolb H. The neural organization of the human retina. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. Principles and practices of clinical electrophysiology of vision. St. Louis: Mosby Year Book Inc.; 1991. pp. 25-52.
5. Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. Arch Ophthalmol. 1969;82:151–159.
6. Snodderly DM, Auran JD, Delori FC. The macular pigment. II. Spatial distribution in primate retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1984;25:674–685.
7. Snodderly DM, Weinhaus RS, Choi JC. Neural-vascular relationships in central retina of Macaque monkeys (*Macaca fascicularis*). J Neurosci. 1992;12:1169–1193.
8. Kolb H, Fernandez E, Nelson R. Simple anatomy of the retina. . Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995.
9. Nelson R, Connaughton V. Bipolar Cell Pathways in the Vertebrate Retina. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. 1995
10. Cheng RW, Yusof F, Tsui E, Jong M, Duffin J, Flanagan JG, Fisher JA, Hudson C. Relationship between retinal blood flow and arterial oxygen. J Physiol. 2016;594:625-40.
11. Chen M, Rajapakse D, Fraczek M, Luo C, Forrester JV, Xu H. Retinal pigment epithelial cell multinucleation in the aging eye - a mechanism to repair damage and maintain homeostasis. Aging Cell. 2016.
12. Johnstone J, Fazio M, Rojananuangnit K, Smith B, Clark M, Downs C, Owsley C, Girard MJ, Mari JM, Girkin CA. Variation of the axial location of Bruch's membrane opening with age, choroidal thickness, and race. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:2004-9
13. Hamel CP. Inherited retinal dystrophies: contributions of molecular genetics. Biol Aujourd'hui. 2013;207:73-85.
14. Kohl S, Biskup S. Genetic diagnostic testing in inherited retinal dystrophies. Klin Monbl Augenheilkd. 2013;230:243-6
15. Guia clinica para el diagnóstico diferencial y el manejo de las enfermedades hereditarias de la retina y la coroides. Guías de práctica clínica de la SERV.

Disponible en [www.serv.es](http://www.serv.es) Copyright 2009, Sociedad Española de Retina y Vitreo.

- 16.- Humphries P, Kenna P, Farrar J. On the molecular genetics of retinitis Pigmentosa. *Science*. 1992;256:804-808.
- 17.- Lima LH, Cella W, Greenstein VC, et al. Structural assessment of hyperautofluorescent ring in patients with retinitis pigmentosa. *Retina*. 2009;29:1025-1031.
- 18.- Marmor M. The electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*. 1979;97:1300-4.
- 19.- Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Brecelj J, Fakin A, Sustar M, Naji M, Stirn-Kranjc B, Glavač D, Hawlina M. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol*. 2015
- 20.- Kikuchi S, Kameya S, Gocho K, El Shamieh S, Akeo K, Sugawara Y, Yamaki K, Zeitz C, Audo I, Takahashi H. Cone dystrophy in patient with homozygous RP1L1 mutation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:545243
- 21.- Hammel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:7
- 22.- Miyake Y, Tsunoda K. Occult macular dystrophy. *Jpn J Ophthalmol*. 2015; 59:71-80
- 23.- Van Driel MA, Maugeri A, Klevering BJ, et al. ABCR unites what ophthalmologist divide. *Ophthalmic Genet* 1988;19:117-122.
- 24.- Zernant J, Xie YA, Ayuso C, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Martinez MA, Simonelli F, Testa F, Gorin MB, Strom SP, Bertelsen M, Rosenberg T, Boone PM, Yuan B, Ayyagari R, Nagy PL, Tsang SH, Gouras P, Collison FT, Lupski JR, Fishman GA, Allikmets R. Analysis of the ABCA4 genomic locus in Stargardt disease. *Hum Mol Genet*. 2014; 23:6797-806
- 25.- Stavrou P, Good PA, Misson GP, Kritzinger EE. Electrophysiological findings in Stargardt's-fundus flavimaculatus disease. *Eye (Lond)*. 1998;12:953-8.
- 26 - Kay DB, Land ME, Cooper RF, Dubis AM, Godara P, Dubra A, Carroll J, Stepien KE. Outer retinal structure in best vitelliform macular dystrophy. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1207-15.
- 27 - Battaglia Parodi M, Zucchiatti I, Fasce F, Cascavilla ML, Cicinelli MV, Bandello F. Dome-shaped macula associated with Best vitelliform macular dystrophy. *Eur J Ophthalmol*. 2015; 25:180-181

- 28.- Glybina IV, Frank RN. Localization of multifocal electroretinogram abnormalities to the lesion site: findings in a family with Best disease. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1593-600.
- 29.- Chowers I, Tiosano L, Audo I, Grunin M, Boon CJ. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy: A fresh perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2015
- 30.- van de Ven JP, Boon CJ, Fauser S, Hoefsloot LH, Smailhodzic D, Schoenmaker-Koller F, Klevering J, Klaver CC, den Hollander AI, Hoyng CB. Clinical evaluation of 3 families with basal laminar drusen caused by novel mutations in the complement factor H gene. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1038-47.
- 31.- Noble,KG. : Hereditary macular Dystrophies. En: Tasman and Joeger: Duane's Clinical Ophthalmology on CD-ROM. Lippincot-Raven Publishers. Phyladelphia, 1999.
- 32.-Weigell-Weber M, Kryenbühl C, Büchi ER, Spiegel R. Genetic heterogeneity in autosomal dominant pattern dystrophy of the retina. *Mol Vis*. 1996. 20;2:6.
- 33.- Kim RY, Dollfus H, Keen TJ, Fitzke FW, Arden GB, Bhattacharya SS, Bird AC. Autosomal dominant pattern dystrophy of the retina associated with a 4-base pair insertion at codon 140 in the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(4):451-5.
- 34.- Piao CH, Kondo M, Tanikawa A, Terasaki H, Miyake Y. Multifocal electroretinogram in occult macular dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:513-7.
- 35.- Hughes AE, Meng W, Lotery AJ, Bradley DT. A novel GUCY2D mutation, V933A, causes central areolar choroidal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4748-53.
- 36.- Lotery AJ, Silvestri G, Collins AD. Electrophysiology findings in a large family with central areolar choroidal dystrophy. *Doc Ophthalmol*. 1998-1999;97:103-19.
- 37.- Schatz P, Abrahamson M, Eksandh L, Ponjavic V, Andréasson S. Macular appearance by means of OCT and electrophysiology in members of two families with different mutations in RDS (the peripherin/RDS gene). *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:500-7.
- 38.- Vilela Soler C., González García E. Recomendaciones para la realización de potenciales evocados. Sociedad Española de Neurofisiología Clínica.
- 39.- Naycheva L, Schatz A, Röck T, Willmann G, Messias A, Bartz-Schmidt KU, Zrenner E, Gekeler F. Phosphene thresholds elicited by transcorneal electrical

stimulation in healthy subjects and patients with retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7440-8.

40.- Sheludchenko VM, Ronzina IA, Sheremet NL, Smirnova TV, Kazarian EE. Capabilities of modern methods of electrophysiological analysis in diseases of visual analyzer. *Vestn Oftalmol.* 2013;129:42-51.

41. Kim HD, Han JW, Ohn YH, Brinkmann R, Park TK. Functional evaluation using multifocal electroretinogram after selective retina therapy with a microsecond-pulsed laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 11;56:122-31

42.- Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N. Longitudinal structure/function analysis in reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 21;55:6073-81

43.-. Malm E, Ponjavic V, Möller C, Kimberling WJ, Stone ES, Andréasson S. Alteration of rod and cone function in children with Usher syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:30-8.

44.- Saker S, Morales M, Jhittay H, Wen Y, Amoaku W. Electrophysiological and microperimetry changes in vitamin A deficiency retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 2015

45.- Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol* 2008;116:1-11.

46.- Kirkiewicz M, Lubiński W, Penkala K. Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. *Doc Ophthalmol.* 2016;132:57-65.

47.- Constable PA, Gaigg SB, Bowler DM, Jägle H, Thompson DA. Full-field electroretinogram in autism spectrum disorder. *Doc Ophthalmol.* 2016;132:83-99.

48.- Sriram P, Wang C, Yiannikas C, Garrick R, Barnett M, Parratt J, Graham SL, Arvind H, Klistorner A. Relationship between optical coherence tomography and electrophysiology of the visual pathway in non-optic neuritis eyes of multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2014;9:e102546.

49.- Jiang LB, Shen CY, Chen F, Yan WY, Lai TY, Wang NL. Clinical features of retinal diseases masquerading as retrobulbar optic neuritis. *Chin Med J (Engl).* 2013;126:3301-6.

50.- Hokazono K, Raza AS, Oyamada MK, Hood DC, Monteiro ML. Pattern electroretinogram in neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis and its correlation with FD-OCT and perimetry. *Doc Ophthalmol.* 2013;127:201-15.

- 51.- Breceelj J. Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol*. 2014;129:71-84
- 52.- Song AP, Yu T, Wang JR, Liu W, Sun Y, Ma SX. Multifocal electroretinogram in non-pathological myopic subjects: correlation with optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*. 2016;9:286-91.
- 53.- Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Palmowski-Wolfe A. ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007 edition). *Doc Ophthalmol* 2008; 116:1-11.
- 54.- Biersdorf WR. The clinical utility of the foveal electroretinogram: a review. *Doc Ophthalmol*. 1989;73:313-25.
- 55.- Song AP, Yu T, Wang JR, Liu W, Sun Y, Ma SX. Multifocal electroretinogram in non-pathological myopic subjects: correlation with optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*. 2016;9:286-91.
- 56.- Suresh S, Tienor BJ, Smith SD, Lee MS. The effects of fundus photography on the multifocal electroretinogram. *Doc Ophthalmol*. 2016;132:3945
- 57.- Sustar M, Perovšek D, Cima I, Stirn-Kranjc B, Hawlina M, Breceelj J. Electroretinography and optical coherence tomography reveal abnormal post-photoreceptor activity and altered retinal lamination in patients with enhanced S-cone syndrome. *Doc Ophthalmol*. 2015
- 58.- Moon CH, Han J, Ohn YH, Park TK. Local Relationship between Global-Flash Multifocal Electroretinogram Optic Nerve Head Components and Visual Field Defects in Patients with Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015;2015:397495.
- 59.- Todorova MG, Türksever C, Schötzau A, Schorderet DF, Valmaggia C. Metabolic and functional changes in retinitis pigmentosa: comparing retinal vessel oximetry to full-field electroretinography, electrooculogram and multifocal electroretinography. *Acta Ophthalmol*. 2015
- 60.- Tehrani NM, Riazi-Esfahani H, Jafarzadehpur E, Mirzajani A, Talebi H, Amini A, Mazloumi M, Roohipour R, Riazi-Esfahani M. Multifocal Electroretinogram in Diabetic Macular Edema; Correlation with Visual Acuity and Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10:165-71
- 61.- Maiti A, Uparkar M, Natarajan S, Borse N, Walinjkar J. Principal components' analysis of multifocal electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59:353-7.
- 62.- Wen Y, Klein M, Hood DC, Birch DG. Relationships among multifocal electroretinogram amplitude, visual field sensitivity, and SD-OCT receptor layer



thicknesses in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 ;53:833-40.

63.- Nagy D, Schönfish B, Zrenner E, Jägle H. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4664-71

64.- Ng YF, Chan HH, Chu PH, To CH, Gilger BC, Petters RM, Wong F. Multifocal electroretinogram in rhodopsin P347L transgenic pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2208-15.

65.- Gundogan FC, Dinç UA, Erdem U, Ozge G, Sobaci G. Multifocal electroretinogram and central visual field testing in central areolar choroidal dystrophy. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:919-24.

66.- Finzi A, Cellini M, Strobbe E, Campos EC. ET-1 plasma levels, choroidal thickness and multifocal electroretinogram in retinitis pigmentosa. *Life Sci.* 2014;118:386-90.

67.- Chiquet C, Berthemy-Pellet S, Altayrac-Bethenod J, Aptel F, Labarere J, Quesada JL, Gallice M, Tonini M, Khayi H, Romanet JP. Multifocal electroretinogram in Birdshot chorioretinopathy. *Retina.*

68.- Praidou A, Hagan R, Newman W, Chandna A. Early diagnosis of Stargardt disease with multifocal electroretinogram in children. *Int Ophthalmol.* 2014;34:613-21.

69.- Prokofyeva E, Troeger E, Zrenner E. The special electrophysiological signs of inherited retinal dystrophies. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:86-97.

70.- Ambrosio L, Ambrosio G, Nicoletti G, de Crecchio G, Falsini B. The value of multifocal electroretinography to predict progressive visual acuity loss in early AMD. *Doc Ophthalmol.* 2015;131:125-35.

71.- Armenti ST, Greenberg JP, Smith RT. Quantitative Fundus Autofluorescence for the Evaluation of Retinal Diseases. *J Vis Exp.* 2016

72.- Yamanaka M, Matsumura T, Ohno R, Fujiwara Y, Shinagawa M, Sugawa H, Hatano K, Shirakawa J, Kinoshita H, Ito K, Sakata N, Araki E, Nagai R. Non-invasive measurement of skin autofluorescence to evaluate diabetic complications. *J Clin Biochem Nutr.* 2016;58:135-40.

73.- Zou W, Wang X, Tian G. Fundus autofluorescence and optical coherence tomography of a macular cherry-red spot in a case report of sialidosis. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:30.

- 74.- McGill TJ, Renner LM, Neuringer M. Elevated Fundus Autofluorescence in Monkeys Deficient in Lutein, Zeaxanthin, and Omega-3 Fatty Acids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:1361-9.
- 75.- Rocha Cabrera P, Cordovés Dorta L, González Hernández M. Bilateral solar retinopathy. Autofluorescence and optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016.
- 76.- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–81.
77. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol*. 2003;21:1361–7.
78. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics Lett*. 1993;18:1864–6.
79. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102:217–29
80. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:325–32. [PubMed]
81. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1584–9
82. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1019–29.
83. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*. 1995;102:748–56.
84. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:65–74.
85. Hee MR, Bauman CR, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:1260–70.
- 86.- Schuman JS, Hee MR, Arya AV, et al. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6:89–95.
87. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:586–96.

- 88.- Drexler W, Morgner U, Kärtner FX, et al. In vivo ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Optics Lett.* 1999;24:1221–3.
89. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, et al. Ultrahigh resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med.* 2001;7:502–7.
90. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:695–706.
91. Noval S., Contreras I., Rebolleda G., Muñoz-Negrete F.J. Optical coherence tomography in optic neuritis. *Ophthalmology.* 2007;114:200.
92. Noval S., Contreras I., Rebolleda G., Muñoz-Negrete F.J. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:90–794.
93. Rebolleda G., Noval S., Contreras I., Arnalich-Montiel F., García-Perez J.L., Muñoz-Negrete F.J. Optic disc cupping after optic neuritis evaluated with optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 2009;23:890–894.
93. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, et al. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1425–8.
94. Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, et al. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1696–703.
95. Anger EM, Unterhuber A, Hermann B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections. *Exp Eye Res.* 2004;78:1117–25
- 96.- Mrejen S, Pang CE, Sarraf D, Goldberg NR, Gallego-Pinazo R, Klancnik JM, Sorenson JA, Yannuzzi LA, Freund KB. Adaptive optics imaging of cone mosaic abnormalities in acute macular neuroretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014; 45:562-9.
- 97.- de Freytas A, Gallego Pinazo R, Cisneros Lanuza Á. Subfoveal choroidal thickness in eyes with diabetic macular oedema using swept source optical coherence tomography. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016 Jan 28.
- 98.- Chen KC, Jung JJ, Curcio CA, Balaratnasingam C, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Freund KB, Yannuzzi LA. Intraretinal Hyperreflective Foci in Acquired Vitelliform Lesions of the Macula: Clinical and Histologic Study. *Am J Ophthalmol.* 2016 Apr;164:89-98

- 99.- Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Jung JJ, Freund KB, Díaz-Llopis M. Sequential multimodal imaging findings in a case of primary vitreoretinal lymphoma. *Retin Cases Brief Rep*. 2014;8:314-7.
- 100.- Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, Muñoz-Negrete FJ. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol*. 2015;29:9-25.
- 101.- Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011; 31:1609-19.
- 102.- Pinilla I, Ruiz-Moreno JM, Cuenca N. Correlación de la tomografía de coherencia óptica con la histología retiniana. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87-90. Editorial.
- 103.- Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Pinazo-Durán MD, Arévalo JF, Yannuzzi LA, Díaz-Llopis M. Análisis de la tubulización de la retina externa en las distrofias maculares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88. Editorial
- 104.- Pinazo-Durán MD, Pinilla I, Cuenca N. Correlación Anatómica de las Imágenes de OCT. Nomenclatura Internacional. En: OCT. Obtención e interpretación de imágenes. Gallego-Pinazo et al., Eds. 2016.
- 105.- Ziccardi L, Giannini D, Lombardo G, Serrao S, Dell'Omo R, Nicoletti A, Bertelli M, Lombardo M. Multimodal Approach to Monitoring and Investigating Cone Structure and Function in an Inherited Macular Dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:301-312.e6.
- 106.- Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, et al. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1696–703.
- 107.- Brockhurst RJ1, Sandberg MA. Optical coherence tomography findings in occult macular dystrophy. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:516-8.
- 108.- Voigt M, Querques G, Atmani K, Leveziel N, Massamba N, Puche N, Bouzitou-Mfoumou R, Souied EH. Analysis of retinal flecks in fundus flavimaculatus using high-definition spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:330-7.
- 109.- Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Relationship between the second reflective band on optical coherence tomography and multifocal electroretinography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2800-6.
- 110.- Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain

optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;121:1572-1578.

111.- Park JC, Collison FT, Fishman GA, Allikmets R, Zernant J, Liu M, McAnany JJ. Objective Analysis of Hyperreflective Outer Retinal Bands Imaged by Optical Coherence Tomography in Patients With Stargardt Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jul;56(8):4662-7.

112.- Lasave AF. Current interpretation of optical coherence tomography in the posterior pole. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91:3-9.

113.- Razeen MM, Cooper RF, Langlo CS, Goldberg MR, Wilk MA, Han DP, Connor TB Jr, Fishman GA, Collison FT, Sulai YN, Dubra A, Carroll J, Stepien KE. Correlating Photoreceptor Mosaic Structure to Clinical Findings in Stargardt Disease. *Transl Vis Sci Technol*. 2016 Mar 11;5(2):6.

114.- Wen Y, Klein M, Hood DC, Birch DG. Relationships among Multifocal Electroretinogram Amplitude, Visual Field Sensitivity, and SD-OCT Receptor Layer Thicknesses in Patients with Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53: 833–840.

115.- Corradetti G; Scalinci SZ; Meduri E; Meduri A; Scorolli L. Structural and Functional Findings using Microperimetry, Spectral Domain Optical Coherence Tomography, Autofluorescence and multifocal electroretinogram in 14 children with Stargardt Disease with mutations in the ABCA4 gene. *Investigative Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4372.:

116.-. Sugita T, Kondo M, Piao CH, Ito Y, Terasaki H. Correlation between macular volume and focal macular electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3551-8

117.- Oishi A, Nakamura H, Tatsumi I, Sasahara M, Kojima H, Kurimoto M, Otani A, Yoshimura N. Optical coherence tomographic pattern and focal electroretinogram in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009;23:299-303.

118.- Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, Katome T, Eguchi H, Naito T. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. *J Med Invest*. 2012;591-11

119.- Moschos MM, Chatziralli IP, Verriopoulos GV, Triglianos A, Ladas DS, and Brouzas D. Correlation between optical coherence tomography and multifocal electroretinogram findings with visual acuity in retinitis pigmentosa. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2073–2078.

120.- Chacón-López H, López-Justicia MD, Fernández-Jiménez C, Chacón-Medina A y Polo-Sánchez MT. Estado emocional de familiares de adultos con degeneración retiniana. *Anal Psicol* 2013;29:772-778.

- 121.- Moschos M, Chatzirallis A, Chatziralli I. Psychological aspects and depression in patients with retinitis pigmentosa. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25:459-462.
- 122.- López-Justicia MD, Nieto I. Self-concept of Spanish young adults with retinitis pigmentosa. *Journal of Visual Impairment and Blindness*, 2006; 100:366-370.
- 123.- Weleber RG. Inherited and orphan retinal diseases: phenotypes, genotypes, and probable treatment groups. *Retina*. 2005;25:S4-S7.
- 124.- den Hollander AI, Black A, Bennett J, Cremers FPM. Lighting a candle in the dark: advances in genetics and gene therapy of recessive retinal dystrophies. *J Clin Invest*. 2010;120:3042–3053.
- 125.- Yannuzzi LA, Guyer DR, Green WR. *The Retina Atlas*. St. Louis, Mo (USA): Mosby; 1995.
- 126.- Fishman GA, Jacobson SG, Alexander KR, et al. Outcome measures and their application in clinical trials for retinal degenerative diseases: outline, review, and perspective. *Retina*. 2005;25:772-777
- 127.- Tsujikawa M, Wada Y, Sukegawa M, Sawa M, Gomi F, Nishida K, Tano Y. Age at onset curves of retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 337-340.
- 128.- Van Woerkom C, Ferrucci S. Sector retinitis pigmentosa. *Optometry* 2005; 76: 309-317
- 129.- Choi JY, Sandberg MA, Berson EL. Natural course of ocular function in pigmented paravenous retinochoroidal atrophy. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 763-765.
- 130.- Sorsby A. Choroidal angiosclerosis with special reference to its hereditary character. *Br J Ophthalmol* 1939; 23: 433-444.
- 131.- Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:359–369.
- 132.- De Laey JJ, Veroughstraete C. Hyperlipofuscinosis and subretinal fibrosis in Stargardt's disease. *Retina* 1995; 15: 399-406
- 133.- Sieving PA. The national eye institute: translational clinical research initiatives on inherited and orphan retinal diseases: personal observations. *Retina*. 2005;25:S8-S9.

- 134.- Zhang K, Garabaldi DC, Carr RE, et al. Hereditary choroidal disease. In: Ryan, SJ, editor. *Retina*. 3rd ed. St Louis: Mosby, 2001:462–463
- 135.- Gamundi MJ, Hernan I, Muntanyola M, Trujillo MJ, García-Sandoval B, Ayuso C, Baiget M, Carballo M. High prevalence of Mutations in peripherin/RDS in autosomal dominant macular dystrophies in a Spanish population. *Mol Vis* 2007; 13: 1031-1037
- 136.- Wells J, Wroblewski J, Keen J, Inglehearn C, Jubb C, Eckstein A, et al. Mutations in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nat Genet* 1993;3:213.
- 137.- Hollander AI, van Lith-Verhoeven JJC, Kersten FFJ, Heister JGAM, Kovel CG, Deutman AD, et al. Identification of novel locus for autosomal dominant butterfly shaped macular dystrophy on 5q21.2-q33.2 *J Med Genet* 2004;41:699-702.
- 138.- Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:232–258
- 139.- Marchant D, Yu K, Bigot K, Roche O, Germain A, Bonneau D, et al. New VMD2 gene mutations identified in patients affected by Best vitelliform macular dystrophy. *J Med Genet* 2007;44:e70.
- 140.- Simonelli F, Testa F, Marini V, Interlandi E, Rossi S, Pognuz DR, et al. Intrafamilial clinical heterogeneity associated with a novel mutation of the retinal degeneration slow/peripherin gene. *Ophthalmic Res* 2007;39:255-259
- 141.- Boon CJ, den Hollander AI, Hoyng CB, Cremers FP, Klevering BJ, Keunen JE. The spectrum of retinal dystrophies caused by mutations in the peripherin/RDS gene. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:213-235.
142. Kellner U, Renner AB, Herbst SM, Kellner S, Weinitz S, Weber BH. Hereditary retinal dystrophies. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229:171-179
- 143.- Kortüm K, Kernt M, Reznicek L. Significance of ophthalmological imaging in common hereditary retinal diseases. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2013;230:223-231
- 144.- Boon CJ, Jeroen Klevering B, Keunen JE, Hoyng CB, Theelen T. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies. *Vision Res*. 2008;48:2569-77.
- 145.- Marsiglia M, Lee W, Mahajan VB, Zernant J, Delori FC, Tsang SH, Sparrow JR. Quantitative autofluorescence as a clinical tool for expedited differential diagnosis of retinal degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:219-20.

- 146.- Rebolleda G., García-García A., Won Kim H.R., Muñoz-Negrete F.J. Comparison of retinal nerve fiber layer measured by time domain and spectral domain optical coherence tomography in optic neuritis. *Eye*. 2011;25:233–238
- 147.- Solé-González L, Abreu González R, Alonso Plasencia M, Abreu Reyes P. Espesor y volumen macular normal en tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Revisión de la literatura. *Arch Soc Canar Oftal*. 2012;23:19-25.
- 148.- Solé González L, Abreu González R, Alonso Plasencia M, Abreu Reyes P. Espesor y volumen macular normal, mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, en nuestra población de referencia. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013; 88. Editorial
149. Rebolleda G., González-López J.J., Muñoz-Negrete F.J., Oblanca N., Costa-Frossard L., Álvarez-Cermeño J.C. Color-code agreement among stratus, cirrus, and spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis with and without prior optic neuritis. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:890–897.
- 150.- Triolo G, Pierro L, Parodi MB, De Benedetto U, Gagliardi M, Manitto MP, Bandello F. Spectral domain optical coherence tomography findings in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmic Res*. 2013;50:160-4.
- 151.- Aizawa S, Mitamura Y, Baba T, Hagiwara A, Ogata K, Yamamoto S.  
Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patients with retinitis pigmentosa. *Eye (Lond)*. 2009;23:304-8.
- 152.- Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Nagasawa T, Katome T, Eguchi H, Naito T. Diagnostic imaging in patients with retinitis pigmentosa. *J Med Invest*. 2012;59:1-11.
- 153.- Strauss RW, Ho A, Muñoz B, Cideciyan AV, Sahel JA, Sunness JS, Birch DG, Bernstein PS, Michaelides M, Traboulsi EI, Zrenner E, Sadda S, Ervin AM, West S, Scholl HP; Progression of Stargardt Disease Study Group. The Natural History of the Progression of Atrophy Secondary to Stargardt Disease (ProgStar) Studies: Design and Baseline Characteristics: ProgStar Report No. 1. *Ophthalmology*. 2016;123:817-28.
- 154.- Sodi A, Mucciolo DP, Cipollini F, Murro V, Caporossi O, Virgili G, Rizzo S. En face OCT in Stargardt disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016
- 155.- Adhi M, Read SP, Ferrara D, Weber M, Duker JS, Waheed NK. Morphology and Vascular Layers of the Choroid in Stargardt Disease Analyzed Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:1276-1284.e1



- 156.- Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, Margolis R, Spaide RF, Freund KB. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:1596-602.
- 157.- Cohen SY, Dubois L, Nghiem-Buffet S, et al. Retinal pseudocysts in age-related geographic atrophy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150:211-7.
- 158.- Català Mora J, Castany Aregall M. Pruebas electrofisiológicas, ¿qué, cuándo, cómo y por qué? *Annals d'Oftalmologia* 2005; 13 :8-29
- 159.- Hubsch S, Graf M. Foveal cone dystrophy: diagnostic ranking of the multifocal electroretinogram. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002; 219: 370-372.
- 160.- Ferrara DC, Costa RA, Tsang S, Calucci D, Jorge R, Freund KB. Multimodal fundus imaging in Best vitelliform macular dystrophy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1377-86.
- 161.- Wang NK, Chuang LH, Lai CC, Chou CL, Chu HY, Yeung L, Chen YP, Chen KJ, Wu WC, Chen TL, Chao AN, Hwang YS. . Multimodal fundus imaging in fundus albipunctatus with RDH5 mutation: a newly identified compound heterozygous mutation and review of the literature. *Doc Ophthalmol*. 2012;125:51-62
- 162.- Cho SC, Woo SJ, Park KH, Hwang JM. Morphologic characteristics of the outer retina in cone dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27:19-27.
- 163.- Hannan SR1, de Salvo G, Stinghe A, Shawkat F, Lotery AJ. Common spectral domain OCT and electrophysiological findings in different pattern dystrophies. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:605-10.
- 164.- Wu Z, Ayton LN, Guymer RH, Luu CD. Relationship between the second reflective band on optical coherence tomography and multifocal electroretinography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:2800-6.
- 165.- Wong IY, Lu LP, Koizumi H, Lai WW. The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far?. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:210-8..
- 166.- Kiernan DF, Zelkha R, Hariprasad SM, Lim JI, Blair MP, Mieler WF. En face spectral-domain optical coherence tomography outer retinal analysis and relation to visual acuity. *Retina*. 2012; 32:1077-86.
- 167.- Hui J, Yu Q, Ma T, Wang P, Cao Y, Bruning RS, Qu Y, Chen Z, Zhou Q, Sturek M, Cheng JX, Chen W. High-speed intravascular photoacoustic imaging at 1.7  $\mu\text{m}$  with a KTP-based OPO. *Biomed Opt Express*. 2015;6:4557-66.

168. Bowrey HE, Anderson DM, Pallitto P, Gutierrez DB, Fan J, Crouch RK, Schey KL, Ablonczy Z. Imaging mass spectrometry of the visual system: Advancing the molecular understanding of retina degenerations. *Proteomics Clin Appl*. 2015
- 169.- Teixeira CS, Bitar RA, Martinho HS, Santos AB, Kulcsar MA, Friguglietti CU, da Costa RB, Arisawa EA, Martin AA. Thyroid tissue analysis through Raman spectroscopy. *Analyst*. 2009;134:2361-70.
- 170.- Daemen S, van Zandvoort MA, Parekh SH, Hesselink MK. Microscopy tools for the investigation of intracellular lipid storage and dynamics. *Mol Metab*. 2015;5:153-63
- 171.- Shields CL, Manalac J, Das C, Saktanasate J, Shields JA. Review of spectral domain-enhanced depth imaging optical coherence tomography of tumors of the retina and retinal pigment epithelium in children and adults. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:128-32.
- 172.- Maldonado RS, Izatt JA, Sarin N, Wallace DK, Freedman S, Cotten CM, Toth CA. Optimizing hand-held spectral domain optical coherence tomography imaging for neonates, infants, and children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2678-85
- 173.- Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:1-5.
- 174.- Khan M, Ehlers JP. Clinical utility of intraoperative optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016
- 175.- Dalkara D, Goureau O, Marazova K, Sahel JA. Let There Be Light: Gene and Cell Therapy for Blindness. *Hum Gene Ther*. 2016;27:134-47.
- 176.- Trapani I, Toriello E, de Simone S, Colella P, Iodice C, Polishchuk EV, Sommella A, Colecchi L, Rossi S, Simonelli F, Giunti M, Bacci ML, Polishchuk RS, Auricchio A. Improved dual AAV vectors with reduced expression of truncated proteins are safe and effective in the retina of a mouse model of Stargardt disease. *Hum Mol Genet*. 2015;24:6811-25.
- 177.- Cioffi CL, Racz B, Freeman EE, Conlon MP, Chen P, Stafford DG, Schwarz DM, Zhu L, Kitchen DB, Barnes KD, Dobri N, Michelotti E, Cywin CL, Martin WH, Pearson PG, Johnson G, Petrukhin K. Bicyclic [3.3.0]-Octahydrocyclopenta[c]pyrrolo Antagonists of Retinol Binding Protein 4: Potential Treatment of Atrophic Age-Related Macular Degeneration and Stargardt Disease. *J Med Chem*. 2015;58:5863-88.
- 178.- Radu RA1, Yuan Q, Hu J, Peng JH, Lloyd M, Nusinowitz S, Bok D, Travis GH. Accelerated accumulation of lipofuscin pigments in the RPE of a mouse

model for ABCA4-mediated retinal dystrophies following Vitamin A supplementation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3821-9.

179.- Peragallo JH, Newman NJ. Is there treatment for Leber hereditary optic neuropathy? *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26:450-7

180.- Riera M, Fontrodona L, Albert S, Ramirez DM, Seriola A, Salas A, Muñoz Y, Ramos D, Villegas-Perez MP, Zapata MA, Raya A, Ruberte J, Veiga A, Garcia-Arumi J. Comparative study of human embryonic stem cells (hESC) and human induced pluripotent stem cells (hiPSC) as a treatment for retinal dystrophies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016;3:16010.

181.- Grob SR, Finn A, Papakostas TD, Elliott D. Clinical Trials in Retinal Dystrophies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016;23:49-59.

182.- Nash BM, Wright DC, Grigg JR, Bennetts B, Jamieson RV. Retinal dystrophies, genomic applications in diagnosis and prospects for therapy. *Transl Pediatr*. 2015;4:139-63.